

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 21 日 (21.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/092068 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/166, 31/167, 31/192, 31/194, 31/196, 31/216, 31/343, 31/381, 31/402, 31/4184, 31/44, 31/4402, 31/4409, 31/5375, C07C 235/38, 237/30, 237/32, 233/51, 235/66, 233/17, 229/62, 229/14, 323/63, 311/17, A61P 1/00, 1/04, 1/16, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 13/12, 17/00, 17/02, 19/10, 27/02, 29/00, 31/04, 43/00, C07D 213/30, 213/40, 213/79, 213/81, 213/82, 235/12, 265/30, 295/14, 307/89, 333/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04520

(22) 国際出願日: 2002 年 5 月 9 日 (09.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-140458 2001 年 5 月 10 日 (10.05.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 世古 卓哉

(SEKO,Takuya) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 寺門 正彦 (TERAKADO,Masahiko) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 河野 浩 (KOHNO,Hiroshi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 高橋 真也 (TAKAHASHI,Shinya) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

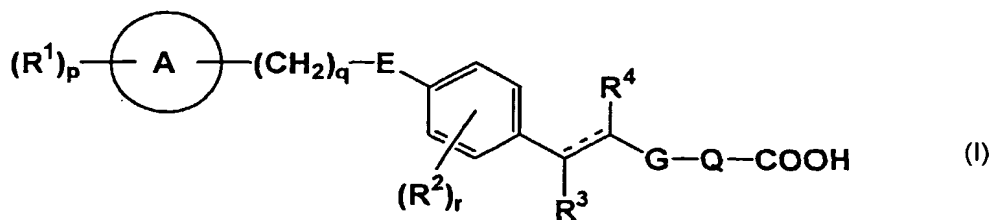
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特

[続葉有]

(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: カルボン酸誘導体化合物およびそれらを有効成分とする薬剤



(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I), prodrugs thereof, salts thereof and drugs containing the same as the active ingredient: (I) wherein each symbol has the meaning as defined in the specification. Because of having an EDG-1 agonism, the compounds of the general formula (I) are useful in preventing and/or treating arteriosclerosis obliterans, thromboangiitis obliterans, Buerger's disease, peripheral arterial disease of diabetic neuropathy, sepsis, angiitis, nephritis, pneumonia, brain infarction, myocardial infarction, edematous diseases, arteriosclerosis, hemorrhoid, anal fissure, varicosity such as anal fistula, dissecting aneurysm, angina, DIC, pleuritis, congestive heart failure, multiorgan failure, bedsores, amblyopia, ulcerative colitis, Crohn's disease, heart transplantation, kidney transplantation, skin transplantation, liver transplantation, osteoporosis, pulmonary fibrosis, interstitial pneumonia, chronic hepatitis, cirrhosis, chronic renal failure or glomerular sclerosis.

[続葉有]



WO 02/092068 A1



許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

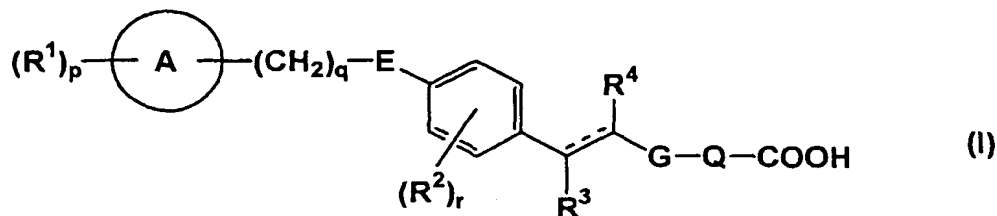
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

一般式 (I) で示される化合物、それらのプロドラッグ体及びそれらの塩、並びにそれらを有効成分とする薬剤 (式中の記号は明細書に記載の通り。 )。



一般式 (I) の化合物はEDG-1アゴニスト作用を有し、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞症、浮腫性疾患、動脈硬化症、痔核、裂肛、痔ろうなどの静脈瘤、解離性大動脈瘤、狭心症、DIC、胸膜炎、うつ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植、骨粗しょう症、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症の予防および／または治療に有用である。

## 明 細 書

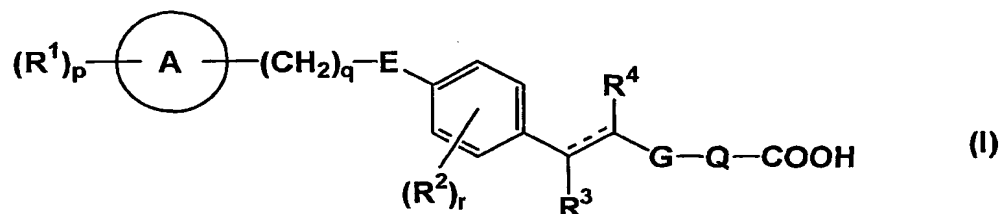
カルボン酸誘導体化合物およびそれらを有効成分とする薬剤

## 5 技術分野

本発明は、カルボン酸誘導体化合物およびそれらを有効成分とする薬剤に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるカルボン酸誘導体化合物、それらのプロドラッグ体、それらの非毒性塩、

(2) それらの製造方法、

(3) 前記一般式 (I) で示されるカルボン酸誘導体化合物、それらのプロ  
15 ドラッグ体、それらの非毒性塩を有効成分として含有する EDG-1 アゴニ  
ストに関する。

## 背景技術

近年、細胞膜よりホスホリパーゼの働きによりエイコサノイド、PAF  
20 (Platelet activating factor)、リゾホスファチジン酸 (LPA) など様々な脂質  
メディエーターが産生されることが知られている。また、スフィンゴシン-  
1 リン酸 (以下、S1P と略記する。) もスフィンゴ脂質の代謝回転で細胞

膜より産生され、情報伝達物質として作用し、細胞内に様々なシグナルを伝えることのできる脂質である。初めにS 1 Pの細胞内セカンドメッセンジャーとしての可能性を示唆する結果が報告され、その後、S 1 Pの細胞内へのインジェクション実験により、S 1 Pが細胞内で生理機能を発現することが  
5 明らかになった。しかし、現在まで、S 1 Pが直接作用する細胞内の分子は未だ特定されていない。一方、最近になって細胞膜に存在する5種のS 1 P受容体サブタイプが明らかになり、S 1 Pの様々な生理作用がS 1 P受容体を介していることが、徐々に解明されてきている。5種のS 1 P受容体はEDG (Endothelial differentiation gene) - 1、3、5、6、8であり、LPA受  
10 容体のEDG - 2、4、7と同様にG蛋白質共役型の7回膜貫通領域を分子内に持つ受容体(GPCR)に属し、EDG受容体ファミリーと呼ばれている。これら受容体の発見はEDG - 1が、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)をホルボールミリステートアセテート(Phorbol 12-myristate 13-acetate) (PMA) 刺激することで誘導発現されるオーファン受容体として1990年にHla  
15 らにより初めに報告されたことを端緒としている。

S 1 P受容体はS 1 Pと結合し、同受容体にカップリングしたGタンパク質を介して細胞内にシグナルを伝える。S 1 P受容体に結合しうるGタンパク質としてはGs、Gi、Gqなどが知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、細胞遊走作用、また逆の増殖抑制作用、遊走抑制作用などの応答に  
20 関与するとされる。さらに、Gタンパク質の下流にはp 42 MAPK/ERK 2の活性化を引き起こすERKシグナルを介した系も連動しており、S 1 P受容体は多彩なシグナルを伝達することが分かってきた。

S 1 Pの薬理作用としては、平滑筋細胞や癌細胞の運動抑制、血圧の調節、血小板の凝集などが知られているが、最近、S 1 Pは血管新生に対しても重  
25 要な役割を果たすことが分かってきた。Menq-Jer LeeらはHUVECを用いて、S 1 PがEDG - 1および/またはEDG - 3受容体を介して該細胞のサー

バイバル延長作用、接着点形成作用、微小血管形成作用を促すことを報告している (Cell 99, 301-312 (1999))。また、彼らは S 1 P がインビトロ (in vitro) およびインビボ (in vivo) においても血管新生に対して線維芽細胞増殖因子 (F G F) や血管内皮細胞増殖因子 (V E G F) と相乗的に効果を示すことを報告している。OK-Hee Lee らも同様に H U V E C を用いて S 1 P の H U V E C に対する D N A 合成促進作用及び、遊走作用を明らかにし、in vivo においても血管新生に対して、S 1 P が単独で血管新生を促進することを報告している (Biochem. Biophys. Res. Commun. 264, 743-750 (1999))。これらのことより、S 1 P の生体内での生理作用の一つとして S 1 P 受容体を介した血管新生促進作用があることが考えられる。

最近、E D G - 1 のノックアウトマウスが作製され (Yujing Liu ら、J. Clin. Inves. 2000)、このマウスが血管形成異常で胎生致死になることから、S 1 P の血管新生作用は E D G - 1 を介する可能性が強く示唆された。従って、E D G - 1 アゴニストは血管形成不全からくる疾患の治療薬として応用されることが考えられる。例えば、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーなどの末梢動脈疾患治療に、痔核、裂肛、痔ろうなどの静脈瘤、また解離性大動脈瘤の治療に或いは敗血症、血管炎、腎炎、肺炎の治療に、さらに各臓器の虚血性異常、血液の透過性亢進異常からくる各種浮腫性疾患、例えば、心筋梗塞症、脳梗塞、狭心症、D I C (Disseminated intravascular coagulation : 汎発性血管内凝固症)、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全の予防および／または治療薬として利用される。また、血管形成と骨形成とが密接に関連していることから骨代謝異常の治療薬として、例えば骨粗しょう症の治療薬としても利用される。また、ノックアウトマウスの結果から E D G - 1 は血管平滑筋の遊走を抑制する可能性が示唆されているので E D G - 1 アゴニストは動脈硬化症の予防および／または治療薬としても利用できる。また角膜、皮膚、消化器などの創傷治癒の亢進薬、例えば、

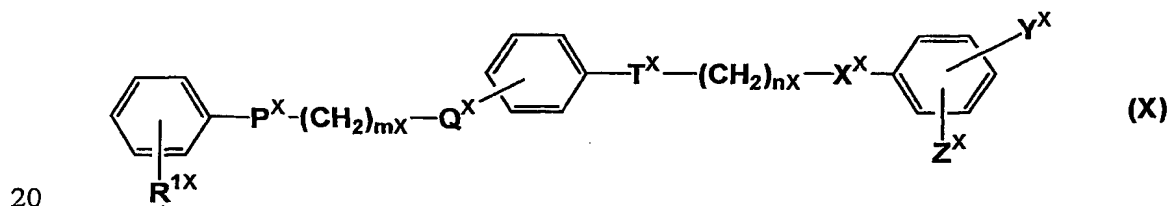
とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病の予防および／または治療薬としても利用できる。その他、各種臓器移植に伴う予後または術前の血管賦活薬、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植、の予防および／または治療薬としても利用できる。

- 5      また、S 1 P がマウスブレオマイシン惹起肺線維症に有効性を示すことが分かっているので（WO01/03739 号参照）、各臓器の線維化による疾患、例えば、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症の予防および／または治療薬として利用できる。

- 従って、EDG-1 アゴニストは、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、  
10    バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞症、浮腫性疾患、動脈硬化症、痔核、裂肛、痔ろうなどの静脈瘤、解離性大動脈瘤、狭心症、DIC、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植、骨粗しょう症、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬  
15    変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症の予防および／または治療薬として有用であると考えられる。

現在まで、EDG-1 に対してアゴニスト作用を有する化合物は、全く知られていない。

一方、EP791576 号の明細書には、一般式 (X)



[式中、 $R^{1X}$  は水素、炭素数が最高 6 のアルキルを示すか、又は置換フェニルを示し；

$P^X$  及び  $Q^X$  はそれぞれ酸素、硫黄又は結合を示し；

$X^x$ は酸素、硫黄又は $-\text{CONH}-$ を示し；

$T^x$ はエチレン基、酸素、硫黄又は結合を示し；

$Y^x$ は基 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{3x}$ 又は $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{3x}$ を示し；

ここで $\text{R}^{2x}$ は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、

- 5 ニトロ、シアノを示すか、あるいはアルキル又はアルコキシを示し；

$Z^x$ は式 $-\text{COOH}$ 、 $\text{COR}^{4x}$ 、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{pX}\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{pX}\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_{pX}\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $-\text{CONHW}^x\text{CO}_2\text{H}$ 又は $-\text{NHW}^x\text{CO}_2\text{H}$ の基を示し；

ここで $\text{R}^{2x}$ は上記の意味を有し；

- 10  $\text{R}^{3x}$ はトリフルオロメチル、アルキル又は場合により置換されていることができるフェニルを示し；

$\text{R}^{4x}$ は式 $\text{W}^x\text{CO}_2\text{H}$ の基又はアルキルを示し；

$pX$ は0～5の整数であり；

$\text{W}^x$ はフェニレン、炭素数が最高8のアルキレン基を示し、それは場合により

- 15 それぞれ炭素数が最高6のアルキル又はシクロアルキルにより置換されていることができるか、あるいは基 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{qX}-$ 又は $-(\text{CH}_2)_{qX}-$ を示し；

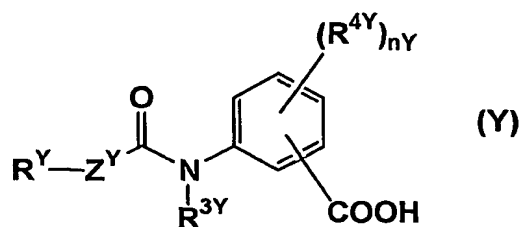
ここで $qX$ は0～5の整数であり；

$mX$ は0～6の整数であり；

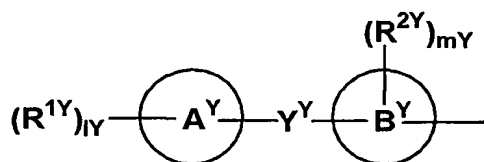
- 20  $nX$ は0～4の整数である。]

で示される安息香酸誘導体及びそれらの塩が、ロイコトリエン拮抗薬として有用であることが開示されている。

また、特開平 2-218654 号の明細書には、一般式 (Y)



[式中、 $R^Y$ は一般式



(式中、 $R^{1Y}$ は水素原子、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハ  
5 ロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし；

$l^Y$ は1～5の整数を表わし；

$A^Y$ は員数が4～10である炭素環またはヘテロ環を表わし；

$Y^Y$ は一般式

—O—A 1 K—O—、

10 —A 1 K—O—、または

—A 1 K—

(各式中、A 1 KはC 1～8アルキレン基を表わす。)

で示される基を表わし；

$B^Y$ は員数が4～10である単環の炭素環またはヘテロ環を表わし；

15  $R^{2Y}$ は水素原子、C 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原  
子、トリフルオロメチル基またはC 2～5アルカノイル基を表わし；

$m^Y$ は1～4の整数を表わす。)

で示される基を表わし；

$Z^Y$ は単結合、C 1～6アルキレン基またはC 2～6アルケニレン基を表わ

20 し；



$R^{3Y}$ は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基で置換されるC 1～4アルキル基を表わし；

$R^{4Y}$ は水素原子、C 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基またはニトロ基を表わし；

5  $n Y$ は1～4の整数を表わす。]

で示される安息香酸誘導体またはそれらの非毒性塩が、逆転写酵素阻害剤として有用であることが開示されている。

#### 発明の開示

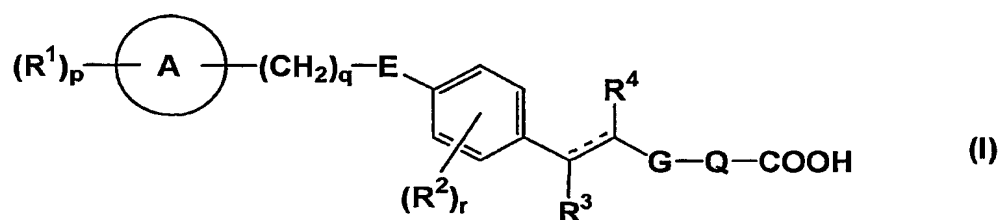
10 本発明者らは、EDG-1に対して優れたアゴニスト作用を有し、かつ安全性が高い化合物を見出すべく研究を行ない、一般式（I）で示されるカルボン酸誘導体が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

また、本発明の一般式（I）で示されるカルボン酸誘導体、それらのプロドラック体またはそれらの非毒性塩は、これまで、全く合成されていない新

15 規な化合物である。

すなわち、本発明は

1) 一般式（I）



[式中、

20  $R^1$ は、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基を表わし、

A環は、C 5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原

子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わし、  
Eは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NR}^6-$ を表わし（基中、 $\text{R}^6$ は、  
水素原子またはC1～8アルキル基を表わす。）

$\text{R}^2$ は、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ

5 基、またはトリフルオロメチル基を表わし、

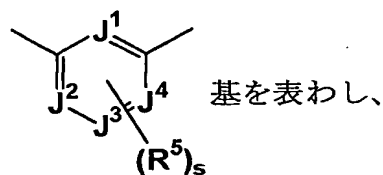
$\text{R}^3$ は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、

$\text{R}^4$ は、水素原子またはC1～8アルキル基を表わすか、

$\text{R}^2$ と $\text{R}^4$ は、一緒になって、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表わし、

10 Gは、 $-\text{CONR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{SO}_2-$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{NR}^7-$ または $-\text{NR}^7\text{CH}_2-$ を表わし（基中、 $\text{R}^7$ は、水素原子、C  
1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アル  
キル基を表わし、Cyc1は、C5～7の単環炭素環、または1～2個の  
窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の  
15 単環ヘテロ環を表わす。）

Qは、C1～4アルキレン基または



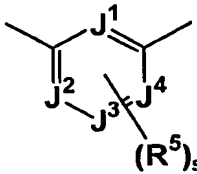
$\text{J}^1$ 、 $\text{J}^2$ 、 $\text{J}^3$ および $\text{J}^4$ は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表  
わし（ただし、窒素原子は2個以下である。）

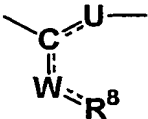
20  $\text{R}^5$ は、

- (1) C1～8アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) ニトロ基、
- (4) シアノ基、

- (5) トリフルオロメチル基、  
 (6) トリフルオロメトキシ基  
 (7) フェニル基、  
 (8) テトラゾリル基
- 5 (9)  $-OR^9$ 基、  
 (10)  $-SR^{10}$ 基  
 (11)  $-COOR^{11}$ 基  
 (12)  $-NR^{12}R^{13}$ 基、  
 (13)  $-CONR^{14}R^{15}$ 基、
- 10 (14)  $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 基、  
 (15)  $-NR^{18}COR^{19}$ 基、  
 (16)  $-NR^{20}SO_2R^{21}$ 基、  
 (17)  $-SO_2R^{22}$ 基、または  
 (18)  $-OP(O)(OR^{23})_2$ 基を表わし
- 15 (基中、 $R^9 \sim R^{18}$ 、 $R^{20}$ および $R^{23}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキル基、Cyc 2またはCyc 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、  
 $R^{12}$ と $R^{13}$ 、 $R^{14}$ と $R^{15}$ 、 $R^{16}$ と $R^{17}$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫
- 20 黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環（このヘテロ環は、C 1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。）を表わし、  
 $R^{19}$ および $R^{21}$ は、それぞれ独立して、C 1～8アルキル基、Cyc 2またはCyc 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、  
 $R^{22}$ は、水酸基、C 1～8アルキル基、Cyc 2またはCyc 2によって置
- 25 換されたC 1～8アルキル基を表わし、  
 Cyc 2は、C 5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸

素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わす。）、

ただし、Qが  基を表わし、かつJ<sup>2</sup>がR<sup>5</sup>基によって置換された

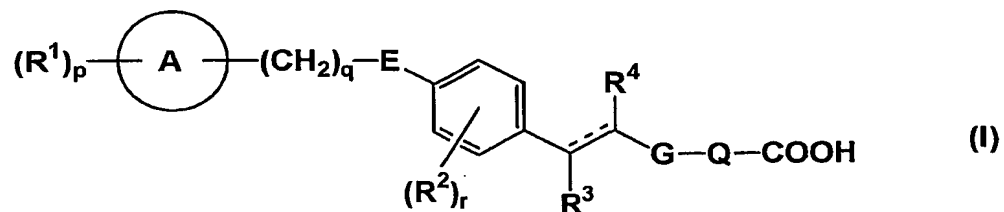
炭素原子を表わすとき、Gは、  を表わしてもよく

- 5 (基中、Uは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表わし、  
Wは、炭素原子または窒素原子を表わし、  
R<sup>8</sup>とJ<sup>2</sup>に結合したR<sup>5</sup>が一緒になって、単結合、炭素原子、または窒素原子を表わす。)、  
pは、0または1～5の整数を表わし、  
10 qは、4～6の整数を表わし、  
rは、0または1～4の整数を表わし、  
sは、0または1～4の整数を表わし、  
----は、一重結合または二重結合を表わす。]

で示されるカルボン酸誘導体化合物、それらのプロドラッグ体またはそれら

- 15 の非毒性塩を有効成分とするEDG-1アゴニスト、

2) 一般式(I)



(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示されるカルボン酸誘導体化合物、それらのプロドラッグ体またはそれら

の非毒性塩、および

3) それらの製造方法に関する。

#### 発明の詳細な説明

5 本明細書中、C 1～8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体基である。

本明細書中、C 1～8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体基である。

本明細書中、C 1～4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基である。

本明細書中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

本明細書中、C 5～7 の単環炭素環とは、C 5～7 の単環炭素環アリールまたはそれらが一部飽和したものを表わす。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン等が挙げられる。

本明細書中、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5～7 員の単環ヘテロ環とは、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5～7 員の単環ヘテロ環アリールまたはそれらが一部飽和したものを表わす。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、

- オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

本明細書中、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子を含む5～7員の単環複素環とは、1～2個の窒素原子および／または1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環複素環アリアル、またはその一部または全部が飽和したものである。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリ

ジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアジン、テトラヒドロチアジジン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で非毒性の塩に変換される。

本明細書において、非毒性の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、

マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式(I)で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物塩としては、例えば水、アルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)のような溶媒和物塩が挙げられる。

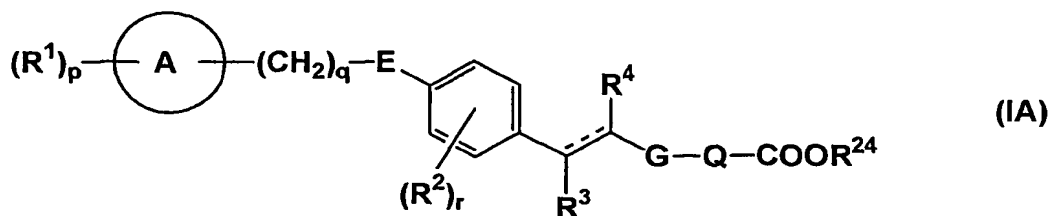
本発明のプロドラッグ体としては、生物学的利用率および生体膜透過性の改善されるものが好ましい。本発明の一般式(I)で示される化合物は、カルボキシル基を有するため、プロドラッグ体としては、生体内で切断され、カルボキシル基に変換されるものまたは生体内で酸化され、カルボキシル基に変換されるものが挙げられる。

生体内で切断され、カルボキシル基に変換されるものとしては、カルボン酸エステル誘導体、カルボン酸アミド誘導体が挙げられる。

生体内で酸化され、カルボキシル基に変換されるものとしては、アルコール誘導体が挙げられる。

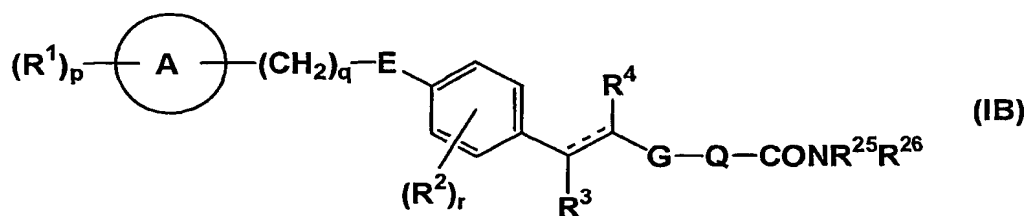


一般式 (I) で示される本発明化合物のプロドラッグ体としては、具体的には、一般式 (IA)



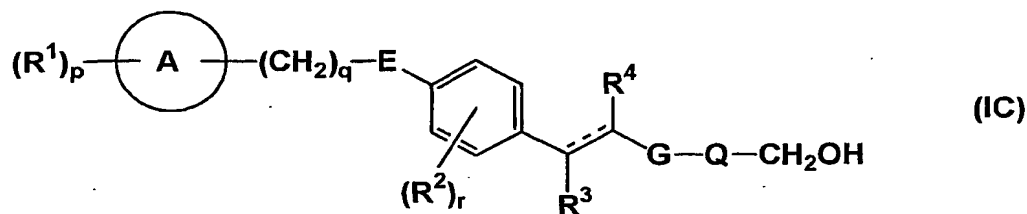
(式中、 $R^{24}$ はC 1～8アルキル基または1～2個の水酸基またはアミノ基  
5 によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (IB)



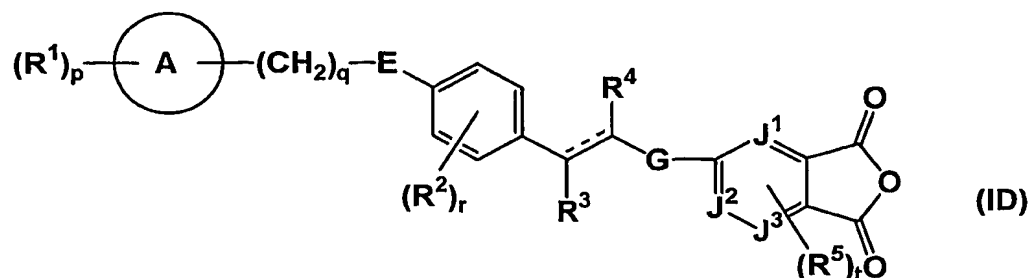
(式中、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキ  
10 ル基または1～2個の水酸基またはアミノ基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (IC)



15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (ID)



(式中、 $t$  は 0 または 1 ～ 3 の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

- 5 一般式 (I) 中、 $p$  は、0 または 1 が好ましく、特に 0 が好ましい。

一般式 (I) 中、 $R^1$  は、C 1 ～ 8 アルキル基または C 1 ～ 8 アルコキシ基が好ましく、特にメチル基またはメトキシ基が好ましい。

- 一般式 (I) 中、A 環としては、C 5 ～ 7 の単環炭素環、または 1 ～ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5 ～ 7 員の単環ヘテロ環が好ましく、特にベンゼン環またはチオフェン環が好ましい。
- 10

一般式 (I) 中、 $q$  は、5 または 6 が好ましく、特に 5 が好ましい。

一般式 (I) 中、E は、 $-O-$ 、 $-S-$  または  $-NR^6-$  が好ましく、特に  $-O-$  が好ましい。

一般式 (I) 中、 $r$  は、0 または 1 が好ましく、特に 0 が好ましい。

- 15 一般式 (I) 中、 $R^2$  は、C 1 ～ 8 アルキル基、C 1 ～ 8 アルコキシ基またはハロゲン原子が好ましく、特にメチル基、メトキシ基またはフッ素原子が好ましい。

一般式 (I) 中、 $R^3$  は水素原子が好ましい。

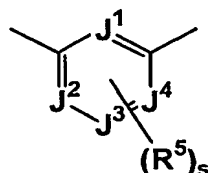
一般式 (I) 中、 $R^4$  は水素原子が好ましい。

- 20 一般式 (I) 中、G は、 $-CONR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-CH_2NR^7-$  または  $-NR^7CH_2-$  が好ましい。特に  $-CONR^7-$ 、 $-N$

$R^7CO-$ 、 $-CH_2NR^7-$ または $-NR^7CH_2-$ が好ましい。

一般式 (I) 中、 $R^7$ は、水素原子またはC 1～8アルキル基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

一般式 (I) 中、Qは、C 1～4アルキレン基または



5

が好ましい。特にメチレン基、エチレン基、フェニレン基、ピリジニレン基が好ましい。

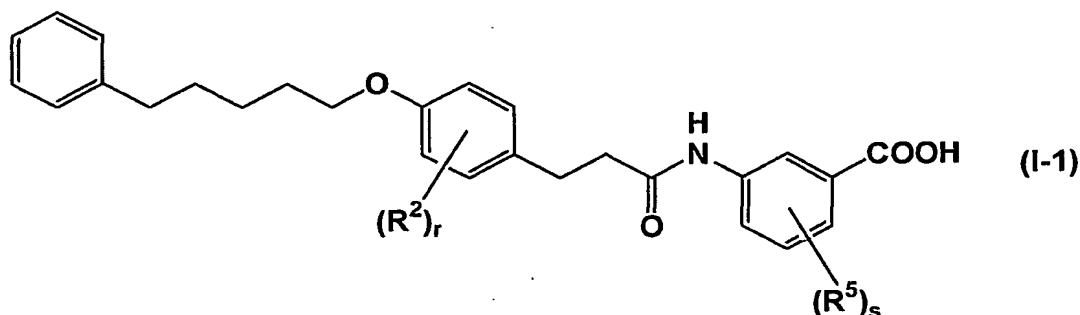
一般式 (I) 中、 $J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ および $J^4$ は、炭素原子または窒素原子が好ましく、特にすべて炭素原子または $J^1$ が窒素原子を表わし、かつ $J^2$ 、 $J^3$

10 および $J^4$ が炭素原子を表わすものが好ましい。

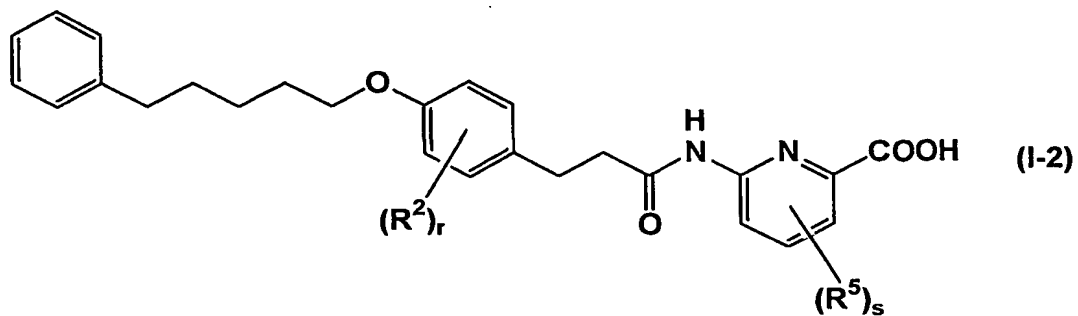
一般式 (I) 中、 $s$ は、0または1が好ましく、特に1が好ましい。

一般式 (I) 中、 $R^5$ は、ハロゲン原子または $-COOR^{11}$ が好ましく、特に塩素原子または $-COOH$ 基が好ましい。また $R^5$ は、 $J^4$ に結合するものが好ましい。

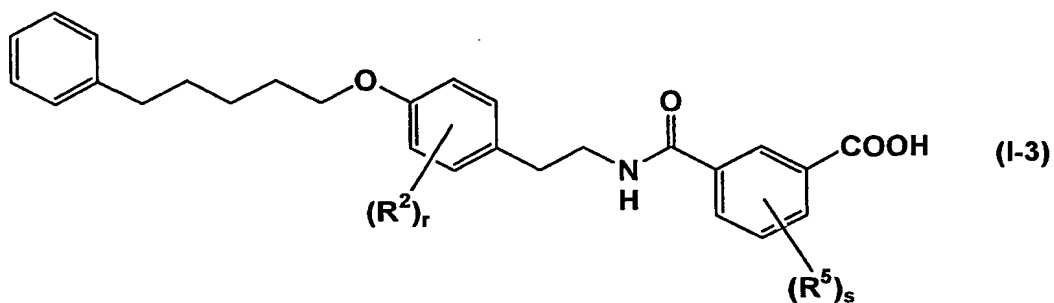
15 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I-1)



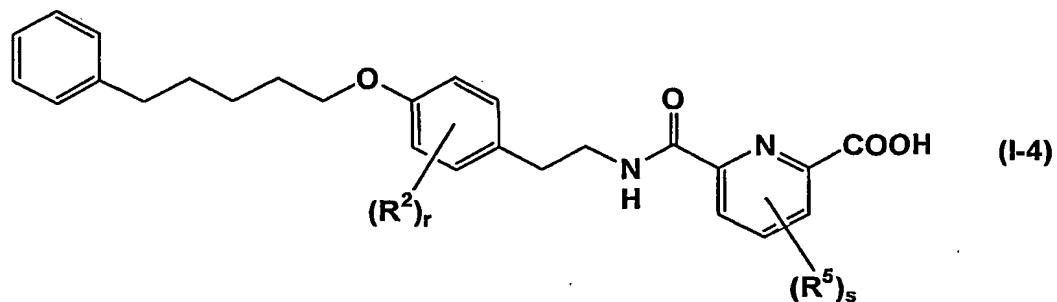
(式中、 $R^2$ 、 $r$ 、 $R^5$ または $s$ は前記と同じ意味を表わす。)、  
一般式 (I-2)



(式中、 $R^2$ 、 $r$ 、 $R^5$ または $s$ は前記と同じ意味を表わす。)、  
5 一般式 (I-3)

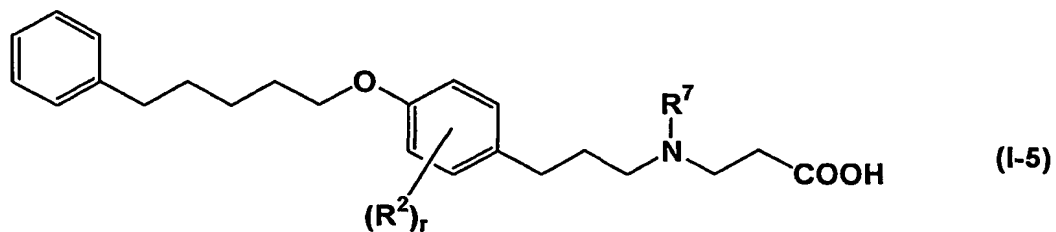


(式中、 $R^2$ 、 $r$ 、 $R^5$ または $s$ は前記と同じ意味を表わす。)、  
一般式 (I-4)



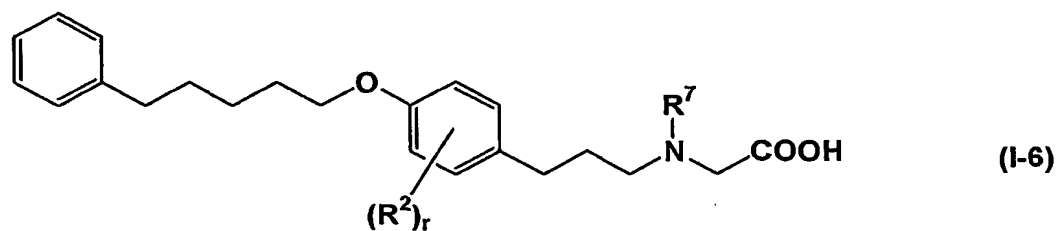
10 (式中、 $R^2$ 、 $r$ 、 $R^5$ または $s$ は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-5)



(式中、 $R^2$ 、 $r$  または  $R^7$  は前記と同じ意味を表わす。)

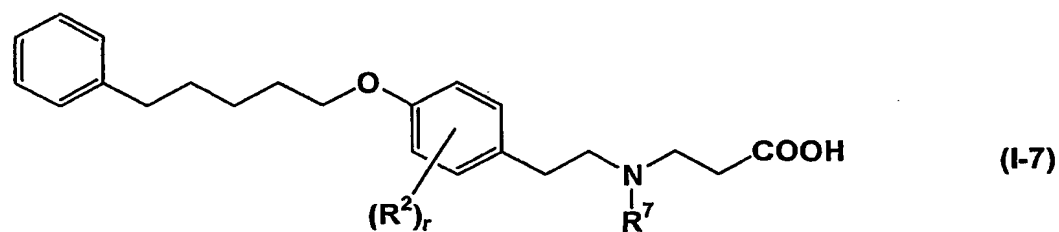
一般式 (I-6)



5

(式中、 $R^2$ 、 $r$  または  $R^7$  は前記と同じ意味を表わす。)

一般式 (I-7)

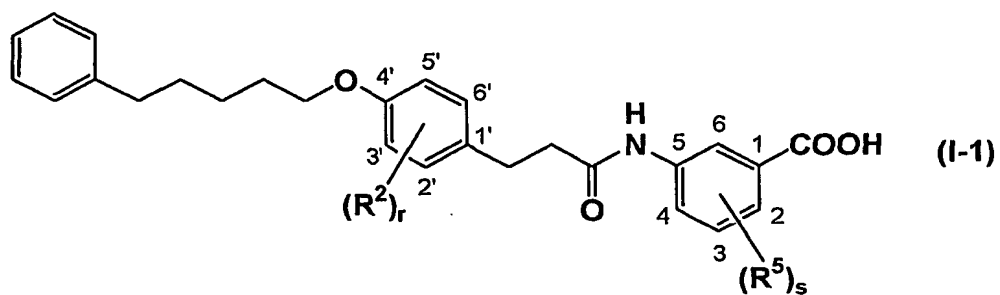


(式中、 $R^2$ 、 $r$  または  $R^7$  は前記と同じ意味を表わす。)

- 10    示されるカルボン酸誘導体化合物、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩が挙げられる。

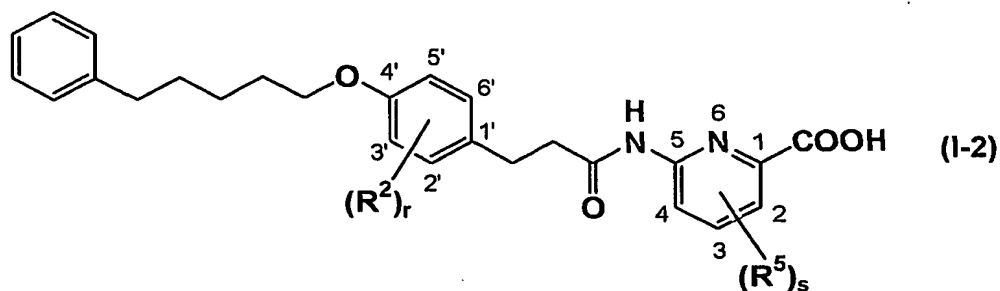
本発明の具体的な化合物としては、表1～7で示される化合物、実施例の化合物、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩が挙げられる。

表 1



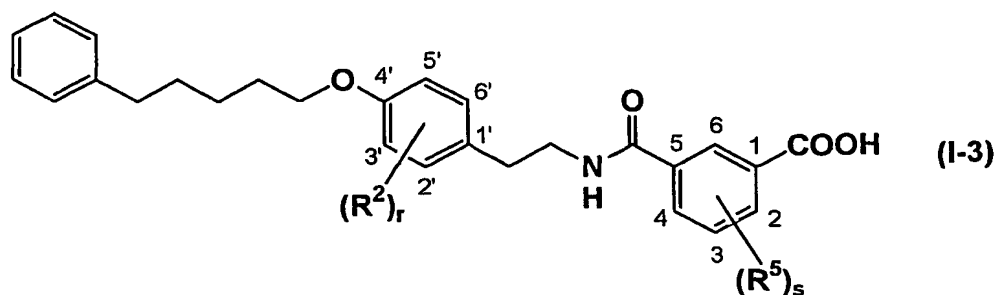
No.	r	R <sup>2</sup>	s	R <sup>5</sup>	No.	r	R <sup>2</sup>	s	R <sup>5</sup>
1	0	-	0	-	17	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-Cl
2	0	-	1	2-Cl	18	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-F
3	0	-	1	2-F	19	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-COOH
4	0	-	1	2-COOH	20	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-Cl
5	0	-	1	3-Cl	21	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-F
6	0	-	1	3-F	22	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-COOH
7	0	-	1	3-COOH	23	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-Cl
8	0	-	1	4-Cl	24	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-F
9	0	-	1	4-F	25	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-COOH
10	0	-	1	4-COOH	26	1	3'-Cl	1	2-Cl
11	0	-	1	6-Cl	27	1	3'-Cl	1	2-F
12	0	-	1	6-F	28	1	3'-Cl	1	2-COOH
13	0	-	1	6-COOH	29	1	2'-Cl	1	2-Cl
14	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-Cl	30	1	2'-Cl	1	2-F
15	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-F	31	1	2'-Cl	1	2-COOH
16	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-COOH					

表 2



No.	r	R <sup>2</sup>	s	R <sup>5</sup>	No.	r	R <sup>2</sup>	s	R <sup>5</sup>
1	0	-	0	-	17	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-Cl
2	0	-	1	2-Cl	18	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-F
3	0	-	1	2-F	19	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-COOH
4	0	-	1	2-COOH	20	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-Cl
5	0	-	1	3-Cl	21	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-F
6	0	-	1	3-F	22	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-COOH
7	0	-	1	3-COOH	23	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-Cl
8	0	-	1	4-Cl	24	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-F
9	0	-	1	4-F	25	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-COOH
10	0	-	1	4-COOH	26	1	3'-Cl	1	2-Cl
11	0	-	2	2,3-di-Cl	27	1	3'-Cl	1	2-F
12	0	-	2	2,3-di-F	28	1	3'-Cl	1	2-COOH
13	0	-	2	2,4-di-Cl	29	1	2'-Cl	1	2-Cl
14	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-Cl	30	1	2'-Cl	1	2-F
15	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-F	31	1	2'-Cl	1	2-COOH
16	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-COOH					

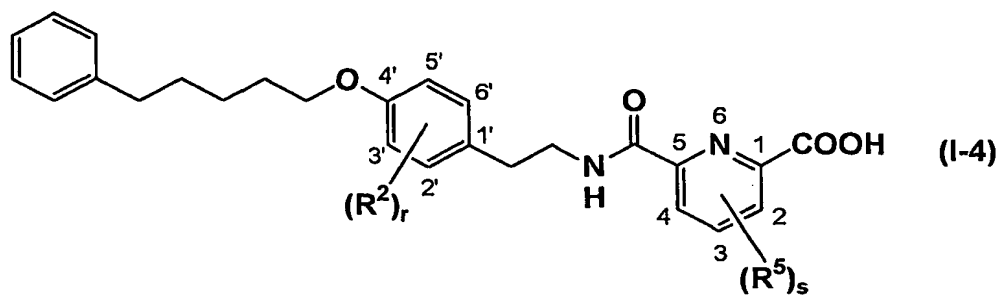
表 3



No.	r	R <sup>2</sup>	s	R <sup>5</sup>	No.	r	R <sup>2</sup>	s	R <sup>5</sup>
1	0	-	0	-	17	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-Cl
2	0	-	1	2-Cl	18	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-F
3	0	-	1	2-F	19	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-COOH
4	0	-	1	2-COOH	20	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-Cl
5	0	-	1	3-Cl	21	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-F
6	0	-	1	3-F	22	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-COOH
7	0	-	1	3-COOH	23	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-Cl
8	0	-	1	4-Cl	24	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-F
9	0	-	1	4-F	25	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-COOH
10	0	-	1	4-COOH	26	1	3'-Cl	1	2-Cl
11	0	-	1	6-Cl	27	1	3'-Cl	1	2-F
12	0	-	1	6-F	28	1	3'-Cl	1	2-COOH
13	0	-	1	6-COOH	29	1	2'-Cl	1	2-Cl
14	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-Cl	30	1	2'-Cl	1	2-F
15	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-F	31	1	2'-Cl	1	2-COOH
16	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-COOH					

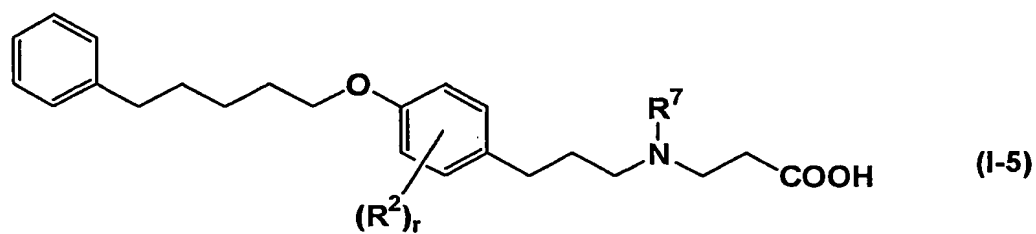


表 4



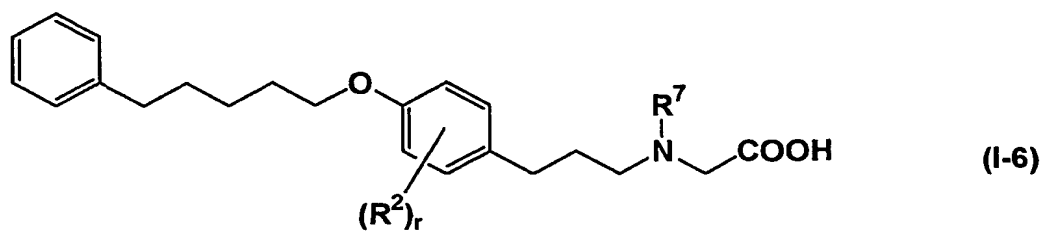
No.	r	R <sup>2</sup>	s	R <sup>5</sup>	No.	r	R <sup>2</sup>	s	R <sup>5</sup>
1	0	-	0	-	17	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-Cl
2	0	-	1	2-Cl	18	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-F
3	0	-	1	2-F	19	1	2'-OCH <sub>3</sub>	1	2-COOH
4	0	-	1	2-COOH	20	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-Cl
5	0	-	1	3-Cl	21	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-F
6	0	-	1	3-F	22	1	3'-CH <sub>3</sub>	1	2-COOH
7	0	-	1	3-COOH	23	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-Cl
8	0	-	1	4-Cl	24	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-F
9	0	-	1	4-F	25	1	2'-CH <sub>3</sub>	1	2-COOH
10	0	-	1	4-COOH	26	1	3'-Cl	1	2-Cl
11	0	-	2	2,3-di-Cl	27	1	3'-Cl	1	2-F
12	0	-	2	2,3-di-F	28	1	3'-Cl	1	2-COOH
13	0	-	2	2,4-di-Cl	29	1	2'-Cl	1	2-Cl
14	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-Cl	30	1	2'-Cl	1	2-F
15	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-F	31	1	2'-Cl	1	2-COOH
16	1	3'-OCH <sub>3</sub>	1	2-COOH					

表 5



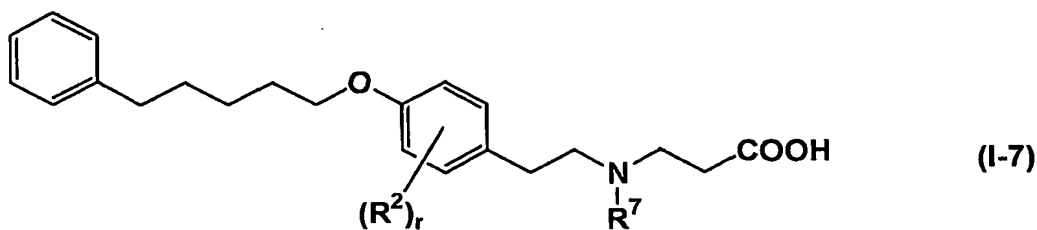
No.	r	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	No.	r	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
1	0	-	H	8	0	-	CH <sub>3</sub>
2	1	3'-OCH <sub>3</sub>	H	9	1	3'-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3	1	2'-OCH <sub>3</sub>	H	10	1	2'-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	1	3'-CH <sub>3</sub>	H	11	1	3'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5	1	2'-CH <sub>3</sub>	H	12	1	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
6	1	3'-Cl	H	13	1	3'-Cl	CH <sub>3</sub>
7	1	2'-Cl	H	14	1	2'-Cl	CH <sub>3</sub>

表 6



No.	r	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	No.	r	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
1	0	-	H	8	0	-	CH <sub>3</sub>
2	1	3'-OCH <sub>3</sub>	H	9	1	3'-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3	1	2'-OCH <sub>3</sub>	H	10	1	2'-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	1	3'-CH <sub>3</sub>	H	11	1	3'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5	1	2'-CH <sub>3</sub>	H	12	1	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
6	1	3'-Cl	H	13	1	3'-Cl	CH <sub>3</sub>
7	1	2'-Cl	H	14	1	2'-Cl	CH <sub>3</sub>

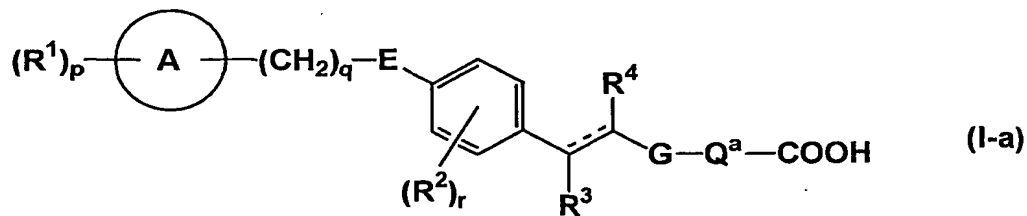
表 7



No.	r	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	No.	r	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>
1	0	-	H	8	0	-	CH <sub>3</sub>
2	1	3'-OCH <sub>3</sub>	H	9	1	3'-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3	1	2'-OCH <sub>3</sub>	H	10	1	2'-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4	1	3'-CH <sub>3</sub>	H	11	1	3'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5	1	2'-CH <sub>3</sub>	H	12	1	2'-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
6	1	3'-Cl	H	13	1	3'-Cl	CH <sub>3</sub>
7	1	2'-Cl	H	14	1	2'-Cl	CH <sub>3</sub>

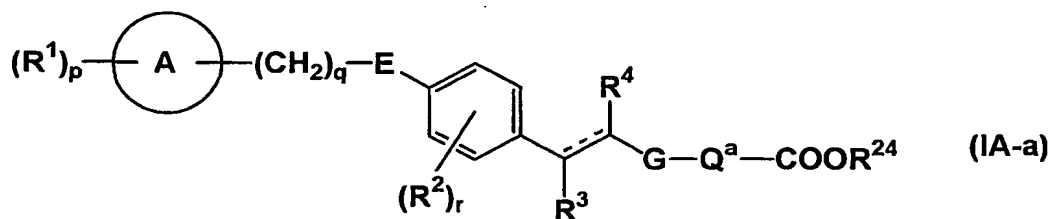
## [本発明化合物の製造方法]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Q 中の R<sup>5</sup> 基がいずれも -NH<sub>2</sub> を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-a)



(式中、Q<sup>a</sup>は、Qと同じ意味を表わす。ただし、Q中のR<sup>5</sup>基がいずれも-NH<sub>2</sub>を表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (IA-a)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を加水分解反応に付すことによって製造することができる。

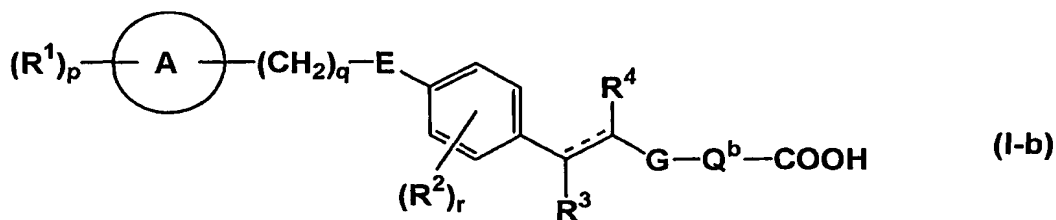
- 5     加水分解反応は公知であり、例えば、アルカリ条件下または酸性条件下による加水分解反応が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 10     アルカリ条件下による加水分解反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

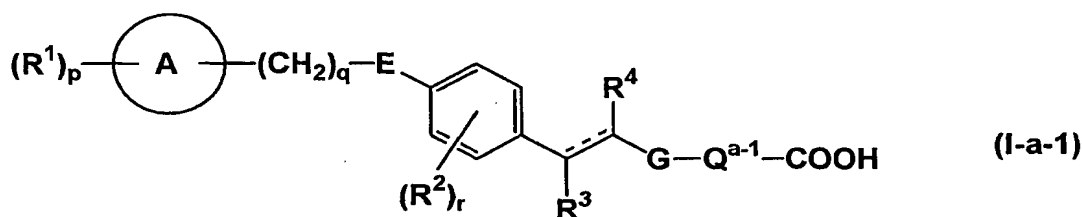
- 15     酸性条件下での加水分解反応は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

- 20     一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つのR<sup>5</sup>基が-NH<sub>2</sub>を表わす化合物、すなわち一般式 (I-b)



(式中、 $Q^b$ は、 $Q$ と同じ意味を表わす。ただし、 $Q$ 中の少なくとも1つの $R^5$ 基が $-NH_2$ を表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 5 示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (I-a) で示される化合物のうち、 $Q$ 中の少なくとも1つの $R^5$ 基が $-NO_2$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-a-1)



(式中、 $Q^{a-1}$ は、 $Q$ と同じ意味を表わす。ただし、 $Q$ 中の少なくとも1つの $R^5$ 基が $-NO_2$ を表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 10 示される化合物を還元反応に付すことによって製造することができる。

ニトロ基の還元反応は公知であり、例えば加水素分解反応および有機金属を用いた還元反応によって行なわれる。

- 15 加水素分解による脱保護反応は、例えば不活性溶媒 [エーテル系 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (例えば、アセトニトリル等)、アミド系 (例えば、ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等] 中、水素化触媒 (例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、パ

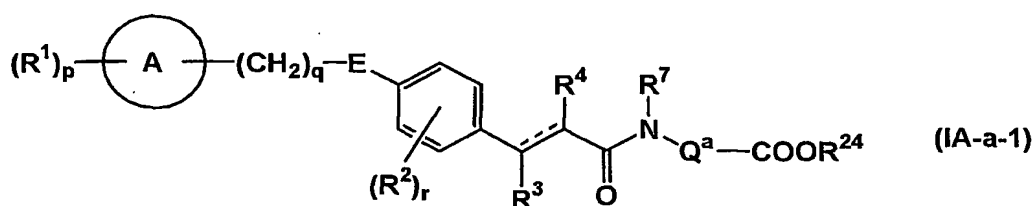
ラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等)の存在下、無機酸(例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等)または有機酸(例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等)の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

有機金属を用いた還元反応、例えば、水に混和する溶媒(エタノール、メタノール等)中、塩酸水溶液の存在下または非存在下、有機金属(亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ、塩化鉄等)を用いて、50~150℃の温度で行なわれる。

(A)一般式(IA)で示されるプロドラッグ体は、以下に示す方法によって製造することができる。

一般式(IA)で示される化合物のうち、Q中のR<sup>5</sup>基がいずれも-NH<sub>2</sub>を表わさない化合物、すなわち前記した一般式(IA-a)で示される化合物は、以下に示す(1)~(7)の方法によって製造することができる。

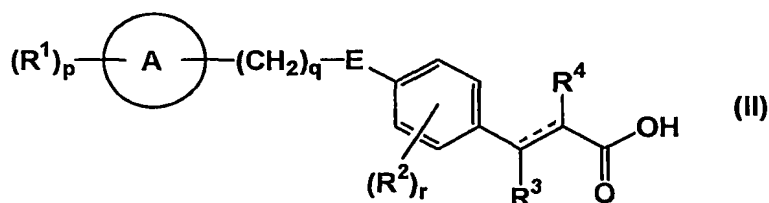
(1)一般式(IA-a)で示される化合物のうち、Gが-C(=O)NR<sup>7</sup>-を表わす化合物、すなわち、一般式(IA-a-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

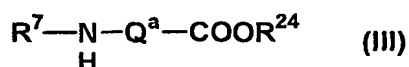
で示される化合物は、以下の(a)または(b)の方法によって製造することができる。

(1-a)一般式(IA-a-1)で示される化合物は、一般式(II)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (III)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、

10 (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と  $-20^{\circ}\text{C}$  ～ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（ク

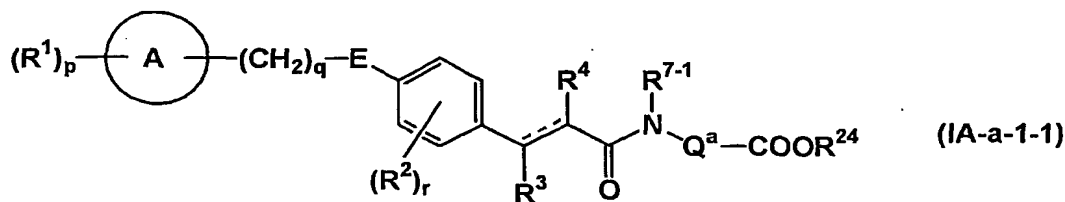


ロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中  
 または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニ  
 リン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、酸ハライド (ピバロイルクロ  
 ライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体 (クロ  
 5 ロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と、0~40℃で反応させ、得ら  
 れた混合酸無水物を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエー  
 テル、テトラヒドロフラン等) 中、アミンと0~40℃の温度で行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒  
 (クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、  
 10 テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリ  
 エチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下ま  
 たは非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、  
 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (E  
 DC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-  
 15 メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-  
 propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシ  
 ベンズotリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0~40℃の温度  
 で行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アル  
 20 ゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

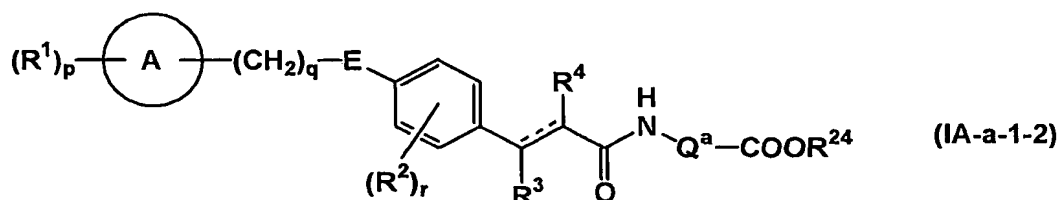
(1-b) 一般式 (IA-a-1) で示される化合物のうち、R<sup>7</sup>が水素原子を表  
 わさない化合物、すなわち、一般式 (IA-a-1-1)



(式中、 $R^{7-1}$ は、 $R^7$ と同じ意味を表わす。ただし、水素原子を表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

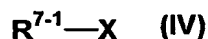
で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (IA-a-1) で示される化合物のうち、 $R^7$ が水素原子である化合物、すなわち一般式 (IA-

5 a-1-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

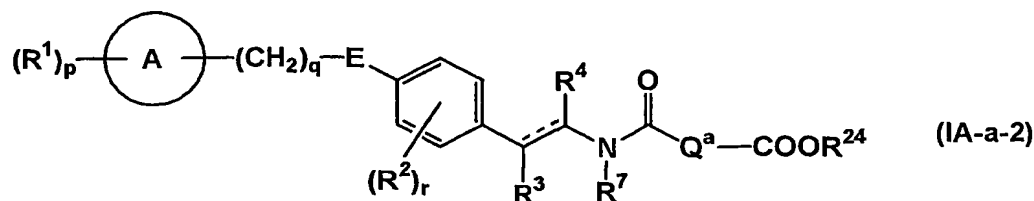
で示される化合物と一般式 (IV)



10 (式中、Xはハロゲン原子を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等) 中、アルカリ (水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等) 存在下、20~1  
15 50℃の温度で行なわれる。

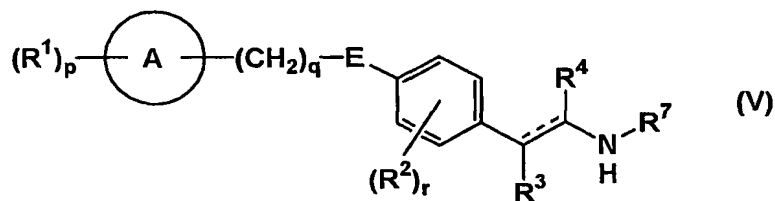
(2) 一般式 (IA-a) で示される化合物のうち、Gが $-NR^7CO-$ を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-a-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下の (c) または (d) の方法によって製造することができる。

(2-c) 一般式 (IA-a-2) で示される化合物は、一般式 (V)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (VI)

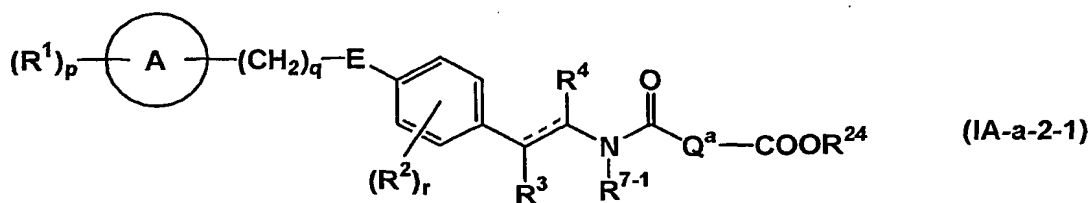


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

10 で示される化合物をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

アミド化反応は、前記した方法によって行なわれる。

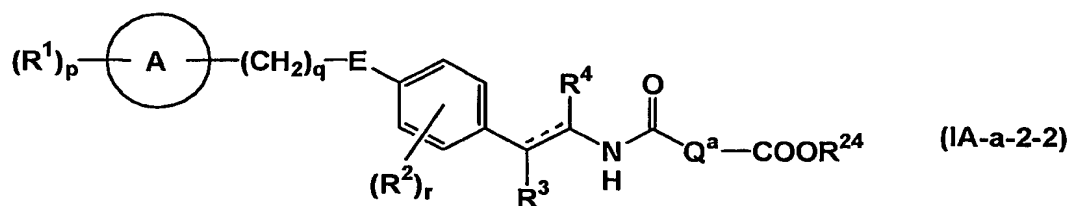
(2-d) 一般式 (IA-a-2) で示される化合物のうち、 $\text{R}^7$  が水素原子を表わさない化合物、すなわち、一般式 (IA-a-2-1)



15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (IA-a-2) で示される化合物のうち、 $\text{R}^7$  が水素原子である化合物、すなわち一般式 (IA-

a-2-2)

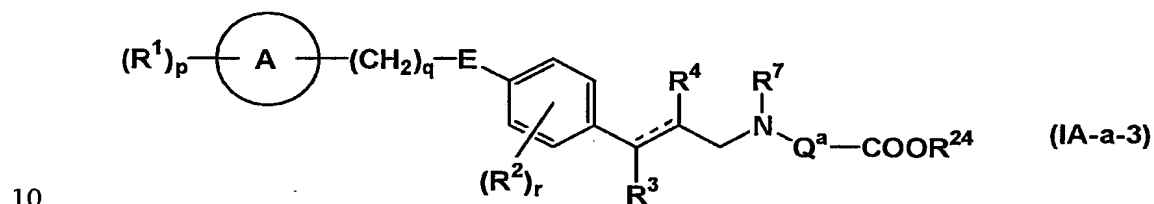


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 5 で示される化合物と一般式 (IV) で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

この反応は、前記した一般式 (IA-a-1-2) と一般式 (IV) との反応と同様の方法によって行なわれる。

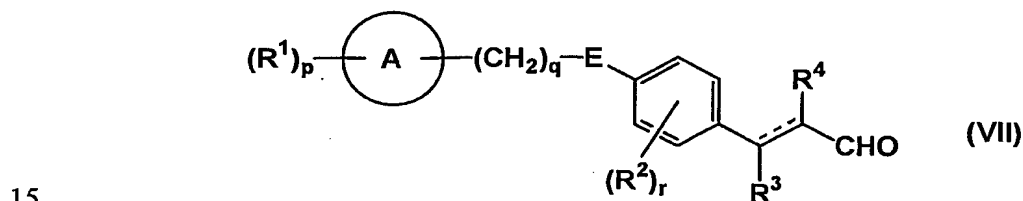
(3) 一般式 (IA-a) で示される化合物のうち、Gが $-CH_2NR^7-$ を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-a-3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

10 で示される化合物は、以下の (e)、(f)、(j) または (k) の方法によって製造することができる。

(3-e) 一般式 (IA-a-3) で示される化合物は、一般式 (VII)

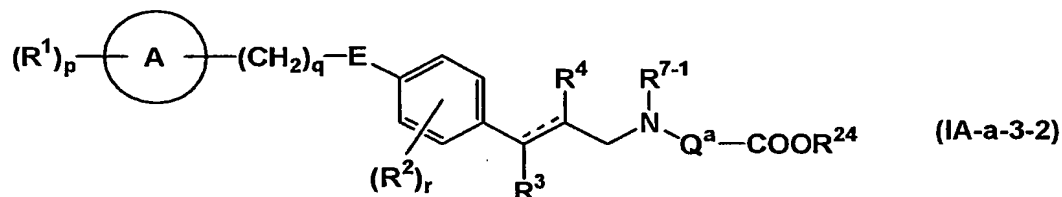


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物を還元的アミノ化反応に付すことによって製造することができる。

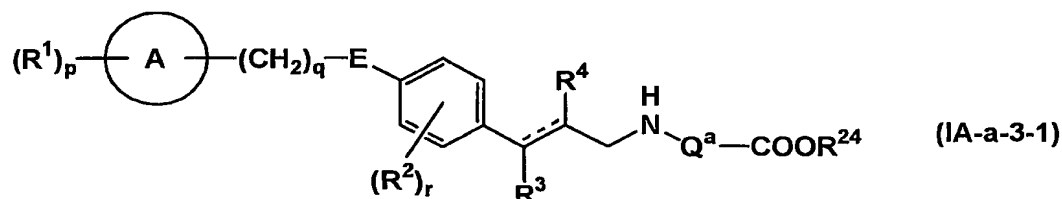
- 5 還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

(3-f) 一般式 (IA-a-3) で示される化合物のうち、 $R^7$ が水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (IA-a-3-2)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造した $R^7$ が水素原子である化合物、すなわち一般式 (IA-a-3-1)

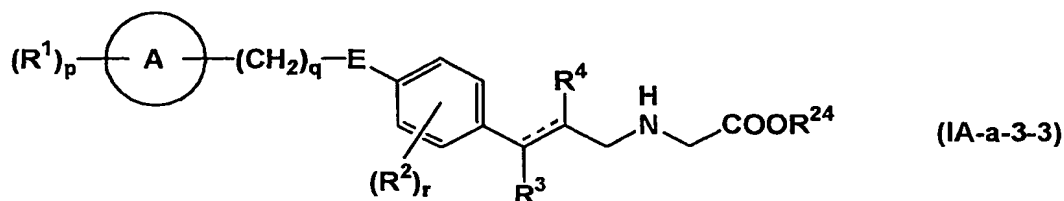


- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (IV) で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

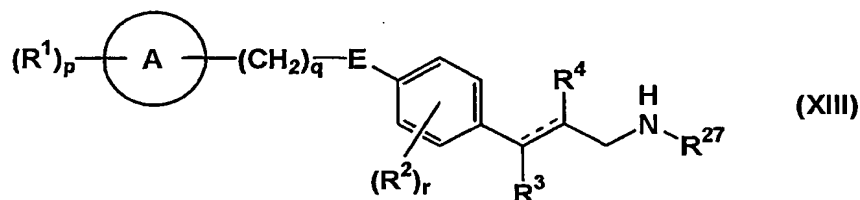
この反応は、前記した一般式 (IA-a-1-2) と一般式 (IV) との反応と同様の方法によって行なわれる。

(3-j) 一般式 (IA-a-3) で示される化合物のうち、 $R^7$ が水素原子を表わし、かつ $Q^a$ がメチレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-a-3-3)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5 で示される化合物は、一般式 (XIII)



( $R^{27}$ はベンジルオキシカルボニル基または t-ブトキシカルボニル基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (XIV)

10



(すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。)

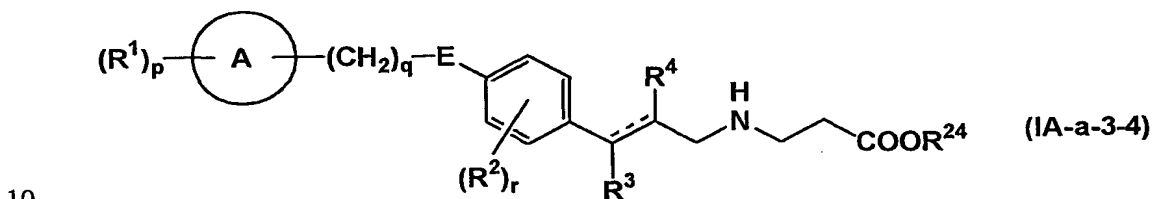
で示される化合物を反応させ、アミノ保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

この反応は公知であり、不活性有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、ジメトキシエタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘキサメチルホスホラミド、ジメチルインダゾリジオン、これらの混合溶媒等) 中、ヨウ化アルカリ金属 (ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等) の存在下または非存在下、塩基 (n-ブチルリチウム、sec

ーブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、ジイソプロピルアミノリチウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラジド等)の存在下、 $-70 \sim 20^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

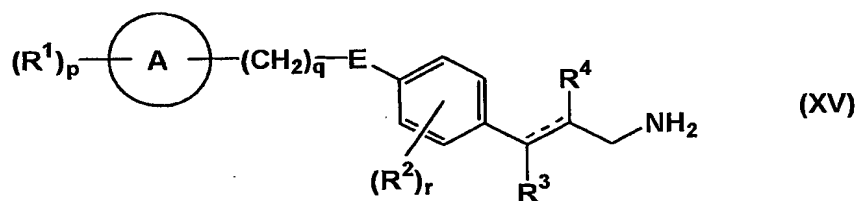
- 5 アミノ基の保護基がベンジルオキシカルボニル基または*t*-ブトキシカルボニル基である場合の脱保護反応は、前記した酸性条件下での加水分解反応または加水素分解反応と同様に行なわれる。

(3-k) 一般式 (IA-a-3) で示される化合物のうち、 $R^7$ が水素原子を表わし、かつ $Q^8$ がエチレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-a-3-4)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (XV)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 15 で示される化合物と一般式 (XVI)

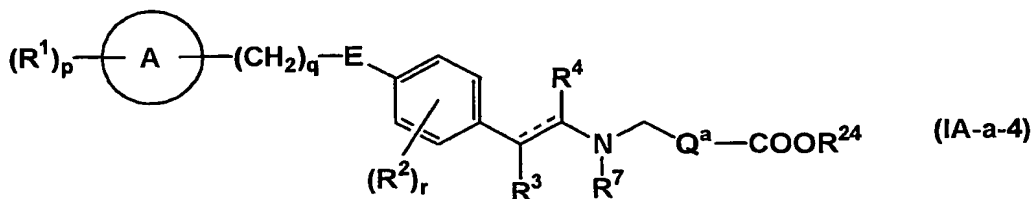


(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

この反応は公知であり、有機溶媒（メタノール、エタノール等）中、0～20℃で反応させることにより行なわれる。

(4) 一般式 (IA-a) で示される化合物のうち、Gが $-NR^7CH_2-$ を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-a-4)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下の (g)、(h)、(m) または (n) の方法によって製造することができる。

10 (4-g) 一般式 (IA-a-4) で示される化合物は、一般式 (V) で示される化合物と一般式 (VIII)

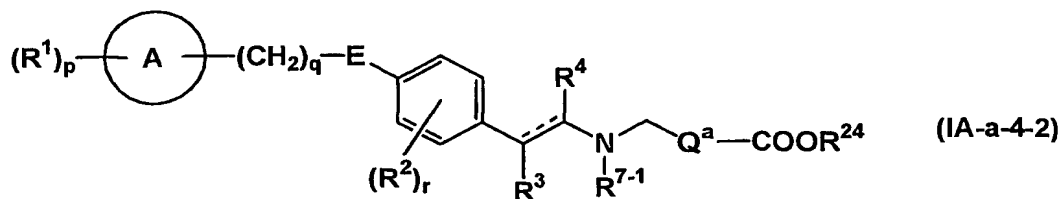


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元的アミノ化反応に付することによって製造することができる。

15 この還元的アミノ化反応は前記した方法によって行なわれる。

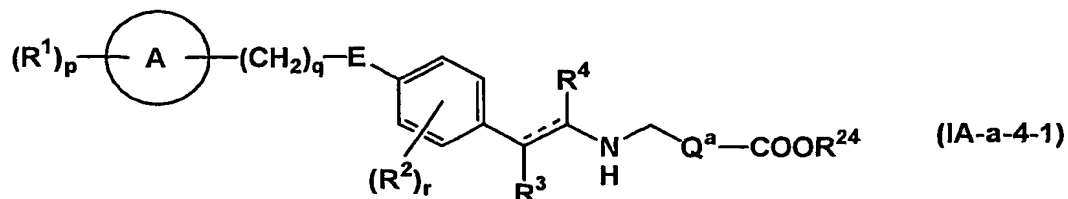
(4-h) 一般式 (IA-a-4) で示される化合物のうち、 $R^7$ が水素原子を表わさない化合物、すなわち、(IA-a-4-2)





(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造した  $R^7$  が水素原子を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-a-4-1)

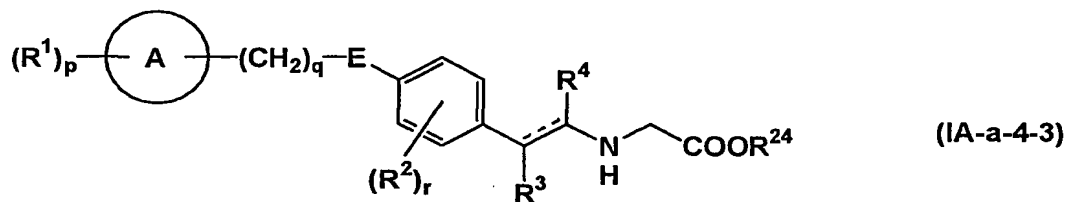


5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (IV) で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

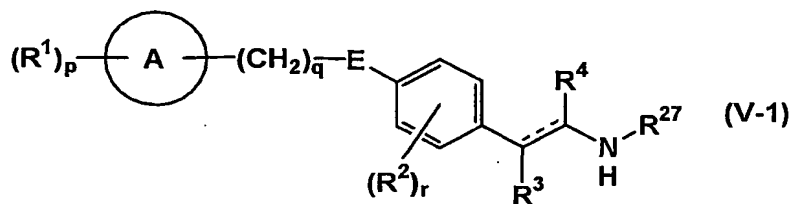
この反応は、前記した一般式 (IA-a-1-2) と一般式 (IV) との反応と同様の方法によって行なわれる。

10 (4-m) 一般式 (IA-a-4) で示される化合物のうち、 $R^7$  が水素原子を表わし、かつ  $Q^a$  がメチレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-a-4-3)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (V-1)

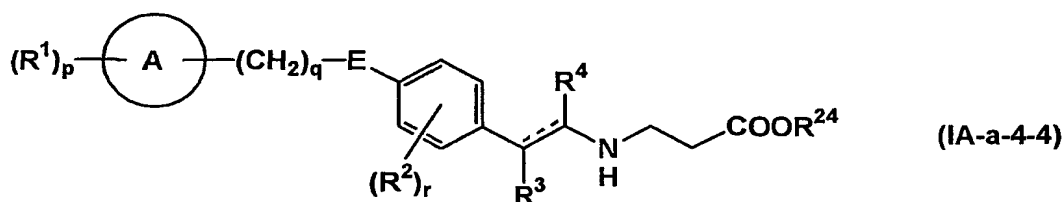


(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (XIV) で示される化合物を反応させ、アミノ保護基を脱保護反応に付すことによって製造することができる。

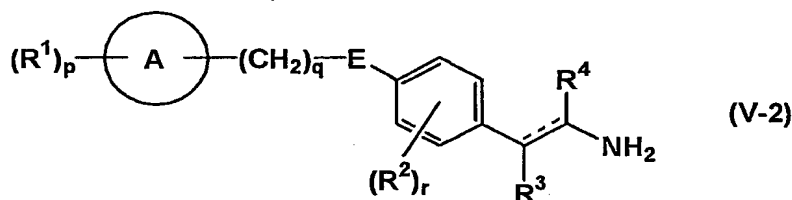
この反応は前記した一般式 (XIII) と一般式 (XIV) との反応と同様の方法  
5 によって行なわれる。

(4-n) 一般式 (IA-a-4) で示される化合物のうち、 $R^7$  が水素原子を表わし、かつ  $Q^a$  がエチレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-a-4-4)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

10 で示される化合物は、一般式 (V-2)

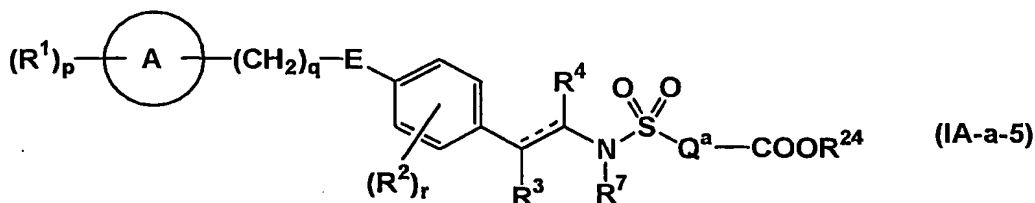


(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (XV) で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

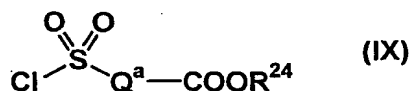
15 この反応は前記した一般式 (XV) と一般式 (XV) との反応と同様の方法によって行なわれる。

(5) 一般式 (IA-a) で示される化合物のうち、 $G$  が  $-NR^7SO_2-$  を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-a-5)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (V) で示される化合物と一般式 (IX)

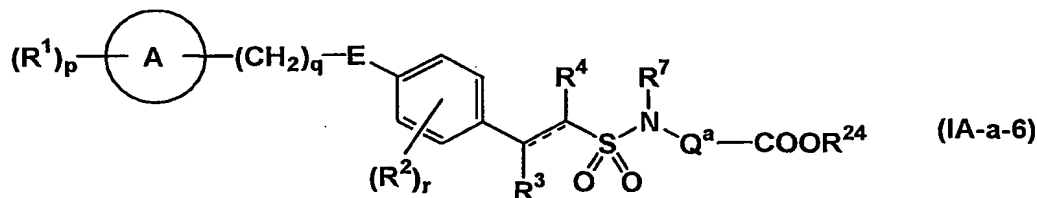


5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をスルホンアミド化反応に付することによって製造することができる。

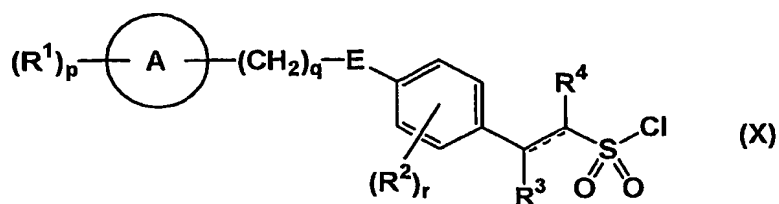
スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホンハライドを三級アミン (イソピリピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、アミンと不活性有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$  の温度で行なわれる。

(6) 一般式 (IA-a) で示される化合物のうち、 $G$  が  $-SO_2NR^7-$  を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-a-6)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (X)

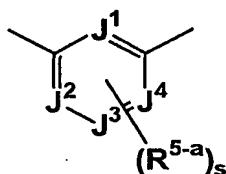


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物をスルホンアミド化反応に付することによって製造することができる。

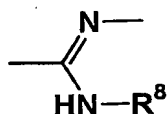
5 スルホンアミド化反応は前記した方法によって行なわれる。

(7) 一般式 (IA-a) で示される化合物のうち、Qが



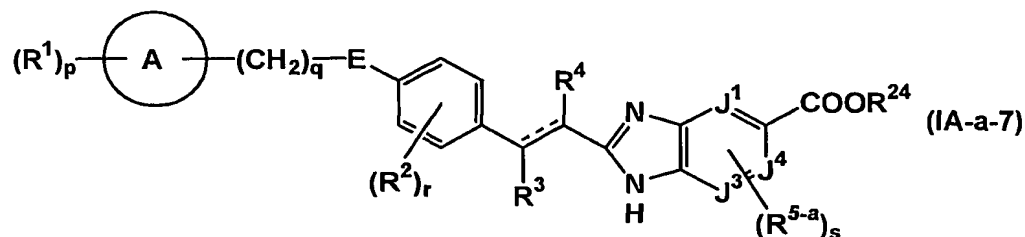
(式中、R<sup>5-a</sup>はR<sup>5</sup>と同じ意味を表わす。ただし、いずれも-NH<sub>2</sub>を表わさないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

10 を表わし、J<sup>2</sup>がR<sup>5</sup>基によって置換された炭素原子を表わし、かつGが



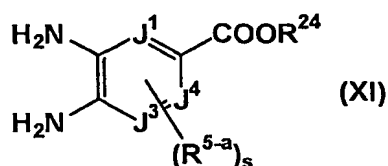
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

を表わし、R<sup>5</sup>とR<sup>8</sup>が一緒になって、単結合を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-a-7)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と一般式 (XI)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

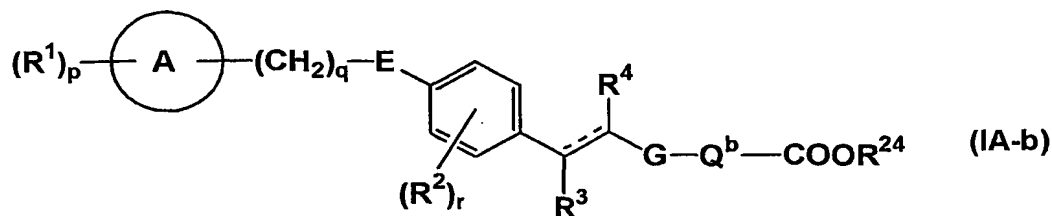
で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに環化反応に付することによって製造することができる。

アミド化反応は、前記した方法によって行なわれる。

この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（トルエン、ベンゼン等）

10 中、触媒（p-トルエンスルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホン酸等）存在下、20～150℃の温度で行なわれる。

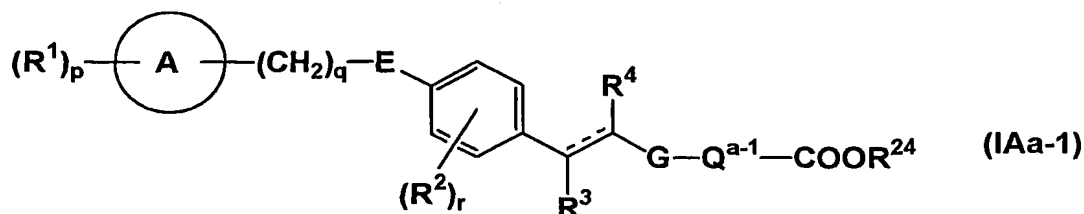
一般式 (IA) で示される本発明化合物のうち、Q<sup>a</sup>基中の少なくとも1つの R<sup>5</sup>基が-NH<sub>2</sub>を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-b)



15 (すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した (1)～(7)の方法によって製造した一般

式 (IA-a) で示される化合物のうち、 $Q^a$  基中の少なくとも 1 つの  $R^5$  基が  $-NO_2$  を表わす化合物、すなわち一般式 (IAa-1)



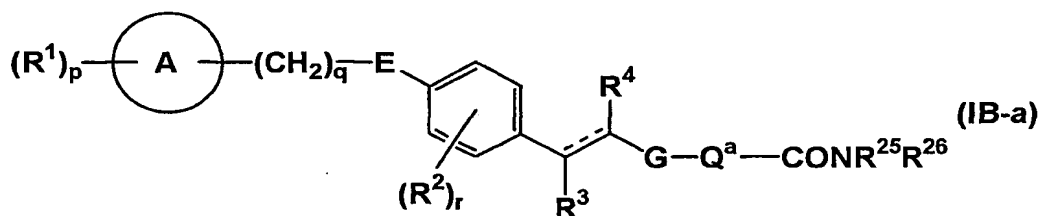
(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 5    で示される化合物を還元反応に付すことによって製造することができる。

ニトロ基の還元反応は前記した方法によって行なわれる。

(B) 一般式 (IB) で示されるプロドラッグ体は、以下に示す方法によって製造することができる。

- 10   一般式 (IB) で示される化合物のうち、 $Q$  中の  $R^5$  基がいずれも  $-NH_2$  を表わさない化合物、すなわち一般式 (IB-a)

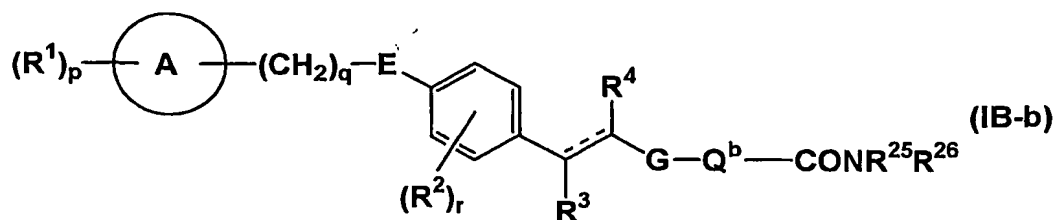


(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、カルボン酸エステル ( $-COOR^{24}$ ) の代わりに、カルボン酸アミド ( $-CONR^{25}R^{26}$ ) である化合物を用いて、前記した (1)

- 15   ～ (7) の方法と同様の方法によって製造することができる。

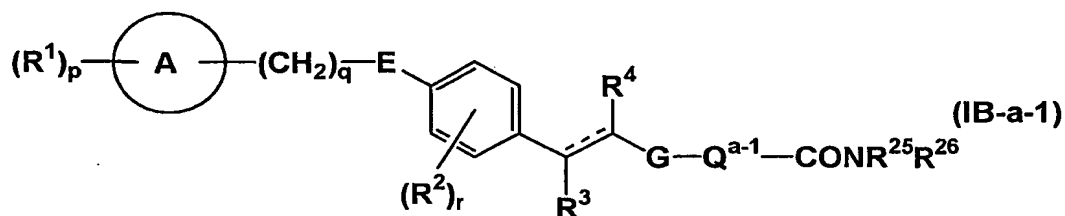
一般式 (IB) で示される本発明化合物のうち、 $Q$  中の少なくとも 1 つの  $R^5$  基が  $-NH_2$  を表わす化合物、すなわち一般式 (IB-b)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (IB-a) で示される化合物のうち、Q<sup>a</sup>基中の少なくとも1つのR<sup>5</sup>基が-NO<sub>2</sub>を表わす化

5 合物、すなわち一般式 (IB-a-1)

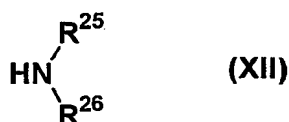


(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元反応に付すことによって製造することができる。

ニトロ基の還元反応は前記した方法によって行なわれる。

10 一般式 (IB) で示される化合物は、一般式 (I) で示される化合物と一般式 (XII)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

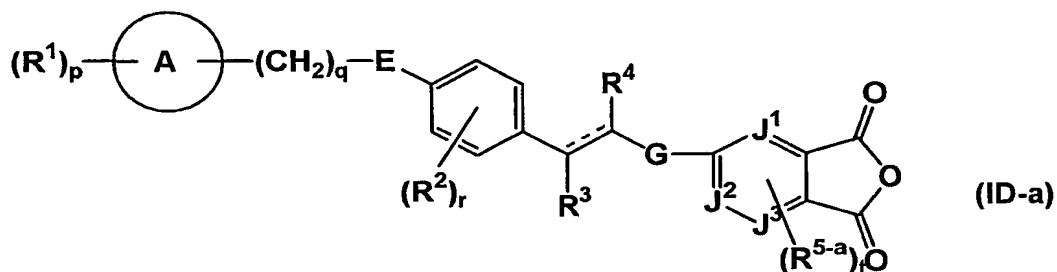
15 アミド化反応は前記した方法によって行なわれる。

(C) 一般式 (IC) で示されるプロドラッグ体は、一般式 (IA) で示される化合物を還元反応に付すことによって製造することができる。

カルボン酸エステルのアルコールへの還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールまたはこれらの混合物）あるいはその水溶液中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、ボラン・ジメチルスルフィド錯体等）存在下、 $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

(D) 一般式 (ID) で示されるプロドラッグ体は、以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (ID) で示される化合物のうち、Q中の $\text{R}^5$ 基がいずれも $-\text{NH}_2$ を表わさない化合物、すなわち一般式 (ID-a)

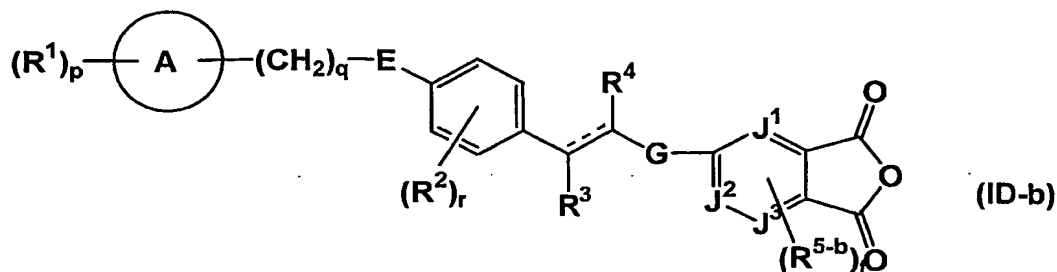


10

(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、カルボン酸エステル ( $-\text{COOR}^{24}$ ) の代わりに、酸無水物 ( $-\text{COOCO}-$ ) である化合物を用いて、前記した (1) ~ (7) の方法と同様の方法によって製造することができる。

15 一般式 (ID) で示される本発明化合物のうち、Q中の少なくとも1つの $\text{R}^5$ 基が $-\text{NH}_2$ を表わす化合物、すなわち一般式 (ID-b)

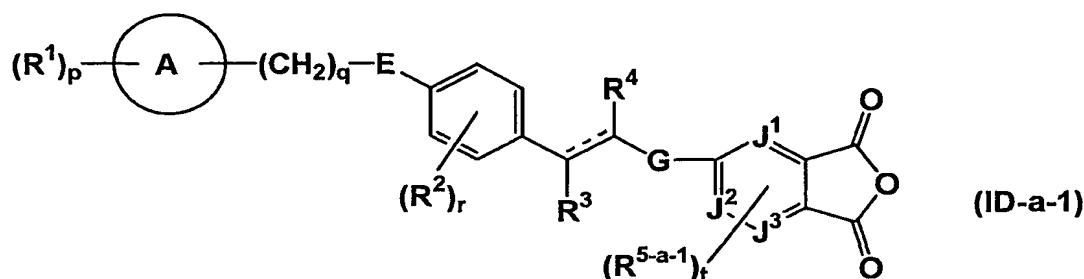




(式中、 $R^{5-b}$ は $R^5$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つのが $-NH_2$ を表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (ID-a) で示される化合物のうち、少なくとも1つの $R^5$ 基が $-NO_2$ を表わす化合物、す

5 なわち一般式 (ID-a-1)

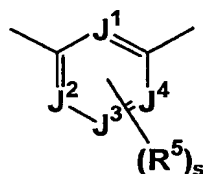


(式中、 $R^{5-a-1}$ は $R^5$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つが $-NO_2$ を表わすものとし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を還元反応に付すことによって製造することができる。

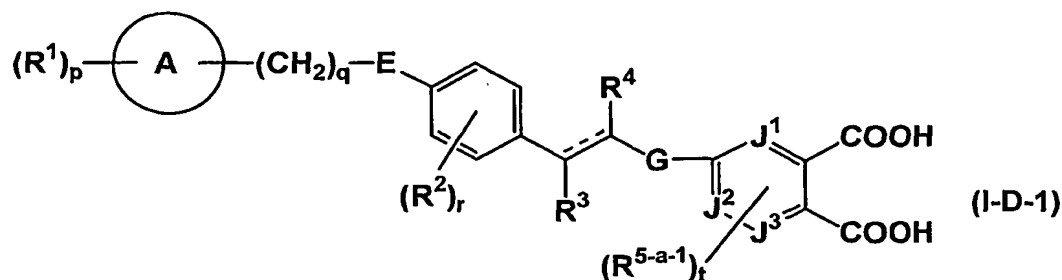
10 ニトロ基の還元反応は前記した方法によって行なわれる。

一般式 (ID) で示される化合物は、一般式 (I) で示される化合物のうち、  
Qが



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

15 を表わし、 $J^4$ が炭素原子を表わし、かつ $J^4$ に $COOH$ が結合した化合物、  
すなわち、一般式 (I-D-1)



(すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を脱水反応に付すことによって製造することができる。

- この脱水反応は公知であり、例えば、有機溶媒（トルエン、ベンゼン等）  
 5 中、脱水剤（五酸化二リン、オキシ塩化リン、無水酢酸等）存在下または非存在下、50～150℃の温度で行なわれる。

- 出発原料として用いる一般式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(V-1)、  
 (V-2)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)  
 (XIII)、(XIV)、(XV) および (XVI) で示される化合物は、公知の方法  
 10 により製造することができるか、あるいは市販されている化合物である。例えば、本明細書記載の方法により製造することができる。

- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することが  
 15 できる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### 産業上の利用可能性

- 20 本発明化合物は、EDG-1 に対してアゴニスト作用を有する。EDG-1 に対するアゴニスト作用は、例えば実験室において以下に述べるスクリーニング系により確認された。

(1) 細胞内カルシウムイオンの濃度変化モニターによるEDG-1アゴニスト作用の評価

ヒトEDG-1遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスターオーヴァリー (Chinese Hamster Ovary, CHO) 細胞を用いて該受容体アゴニストの活性評価を行なった。EDG-1発現細胞は、10%FBS, ペニシリン/ストレプトマイシン (Penicillin/Streptomycin), ブラスチジン (Blasticidin) (5  $\mu$ g/ml) 含有 Ham's F12 (GIBCO BRL, No.11765-047) 培地を用いて培養した。まず Fura2-AM (Dojindo, No.348-05831) を細胞内へ取り込ませるため、細胞を 5  $\mu$ M Fura2-AM 溶液 (10%FBS, 20 mM HEPES pH7.4, 2.5mM プロベネシド (Probenecid, Sigma 社、カタログ No.P-8761) 含有 Ham's F12 培地) で、37℃、60分間インキュベーションした。次に20 mM HEPES pH 7.4, 2.5mM プロベネシド (Probenecid) を含む Hanks 液で1回洗浄し、アッセイまで同 Hanks 液に浸しておいた。

蛍光ドラッグスクリーニングシステム (浜松ホトニクス FDSS-2000) にプレートセットし、30秒間無刺激のまま測定したのち評価化合物溶液を添加した。評価化合物は、終濃度が0.1nM~10  $\mu$ Mの範囲でジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液が最終的に1/1000濃度になるように添加した。測定は3秒間隔で行ない、励起波長340, 380 nmで、蛍光波長500 nmの Fura2- $\text{Ca}^{2+}$  蛍光を測定した。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化は、励起波長340, 380 nmでの蛍光比で表わした値で評価した。アゴニスト活性は評価化合物の代わりにDMSOを添加したウェルでの終濃度100 nM SIP (BIOMOL:M9076) 刺激でのピーク値をコントロール値 (A) とし、評価化合物の添加前の値から添加後の蛍光比の上昇値 (B) とを比較し、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇率 (%) を以下の式により算出した。

25 上昇率 (%) = (B/A)  $\times$  100

さらに、化合物の各濃度での上昇率を求め、100 nM SIP の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度

上昇に相当する化合物濃度を上限として、各化合物の  $EC_{50}$  (Concentration of Half-100 nM S1P  $Ca^{2+}$  release) 値を算出した。その結果を表 8 に示す。

表 8

化合物番号	$EC_{50}(nM)$
実施例 2 (1)	9.0
実施例 2 (3)	1.4
実施例 9 (6)	7.3
実施例 1 6	8.3
実施例 1 6 (3)	4.5
実施例 1 9	1.5
実施例 2 8	25
実施例 3 2	30

- 上記の実験によって、本発明化合物は EDG-1 に対して、アゴニスト作用を有する化合物であることが確認された。

#### [毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用できることが確認された。

#### 10 産業上の利用可能性

##### [医薬品への適用]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物、それらのプロドラック体またはそれらの非毒性塩は、EDG-1 アゴニスト作用を有する化合物であり、哺乳動物、特にヒトにおいて、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎、  
15 脳梗塞、心筋梗塞症、浮腫性疾患、動脈硬化症、痔核、裂肛、痔ろうなどの

静脈瘤、解離性大動脈瘤、狭心症、DIC、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植、骨粗しょう症、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症の予防および／または治療薬として有用である。

5

一般式（I）で示される本発明化合物は、

1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、

2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

10 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、

15 同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される本発明化合物を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

例えば、EDG-1 アゴニストの適応疾患である閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎、バージャー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎等に対する予防および  
25 /または治療効果の補完および／または増強のための他の方法としては血管新生を誘導することのできる遺伝子治療、細胞移植治療、薬剤治療等が考え

られる。EDG-1 アゴニストはこれらの方法と併用して用いることができる。  
例えば、遺伝子治療の場合は VEGF、HGF などの遺伝子を虚血部位に筋注  
する方法が有効であるが、EDG-1 アゴニストはこの方法と併用して用いること  
ができる。また、細胞移植治療法は血管内皮前駆細胞を補充する方法で、例  
5 えば自己骨髓液から骨髓単核球細胞（幹細胞分核）を分離・濃縮し、虚血部  
位に筋注する方法が有効であるが、EDG-1 アゴニストはこの処方とも併用し  
て用いることが可能である。さらには、薬剤治療として他の血管新生作用を  
持つ薬剤が挙げられ、EDG-1 アゴニストは次の薬剤との併用により効果を発  
揮すると考えられる。例えば蛋白質性の治療薬としては、VEGF、HGF、FGF、  
10 HIF- $\alpha$ 、PDGF などが挙げられ、低分子の治療薬としては、アルプロスタジ  
ル、アルクロキサ、トレチノイントコフェリル、MCI-154 などが挙げられる。

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物、その非毒性の塩、または  
その水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口  
または非経口の形で投与される。

15 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異  
なるが、通常、成人一人あたり、1 回につき、1 m g から 1000 m g の範囲で、  
1 日 1 回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1 回につき、  
1 m g から 100 m g の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与（好ましくは、  
静脈内投与）されるか、または 1 日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持  
20 続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、  
上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場  
合もある。

一般式（I）で示される本発明化合物を投与する際には、経口投与のため  
25 の固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための  
注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、  
5 少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸の  
10 ような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのよう  
15 な吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以  
20 外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と  
25 等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造

方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

- 本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性および／または非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水溶性の溶液剤、懸濁剤として、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。また、無菌の水溶性と非水溶性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

## 20 発明を実施するための最良の形態

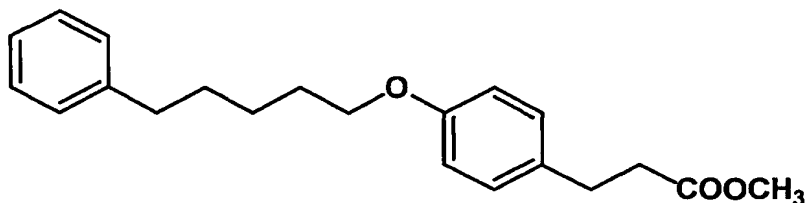
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。
- 25 NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。



参考例 1

メチル 3- [4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル] プロパノエート



5

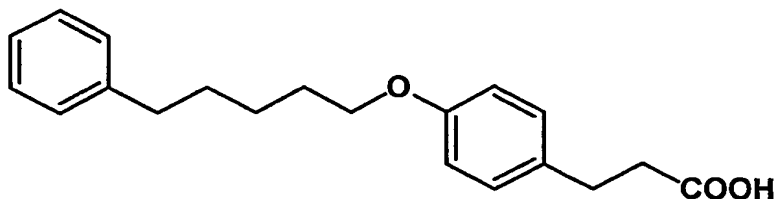
5-フェニルペンタノール (3.7 ml)、メチル 3- (4-ヒドロキシフェニル) プロパノエート (3.6 g)、トリフェニルホスフィン (5.77 g)、ジクロロメタン (200 ml) の混合物に、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (5.55 g) を加えた。反応混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、ろ過し、ろ液を濃縮した。さらに、残渣にヘキサン：ジエチルエーテル=1：1混合溶液 (200 ml) を加え、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1→4：1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.16 g) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.06 (m, 7H), 6.84-6.77 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.68-2.55 (m, 4H), 1.87-1.41 (m, 6H)。

参考例 2

20 3- [4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル] プロパン酸



- 参考例 1 で製造した化合物 (12 g) のメタノール (60 ml) とテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を加えた。反応混合物を 4 時間還流した。反応混合物に氷冷下、1 N 塩酸を  
5 加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (11.32 g) を得た。

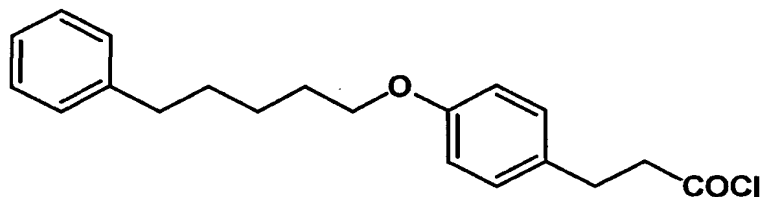
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.09 (m, 7H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.87-1.42 (m, 6H)。

10

### 参考例 3

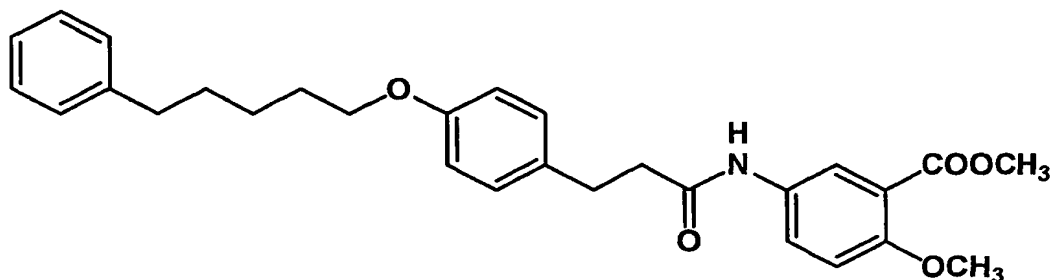
3- [4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル] プロパノイル クロリド



- 15 参考例 2 で製造した化合物 (151 mg) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、ジメチルホルムアミドを 1 滴加えた。さらに、混合物に氷冷下、オキザリルクロライド (0.13 ml) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、標題化合物 (167 mg) を得た。

実施例 1

メチル 2-メトキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



- 5      メチル 2-メトキシ-5-アミノベンゾエート (89 mg) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.1 ml) と参考例 3 で製造した化合物 (167 mg) のジクロロメタン (1 ml) 溶液を順次加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝50：1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (197 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (ヘキサン：酢酸エチル＝1：1) ;

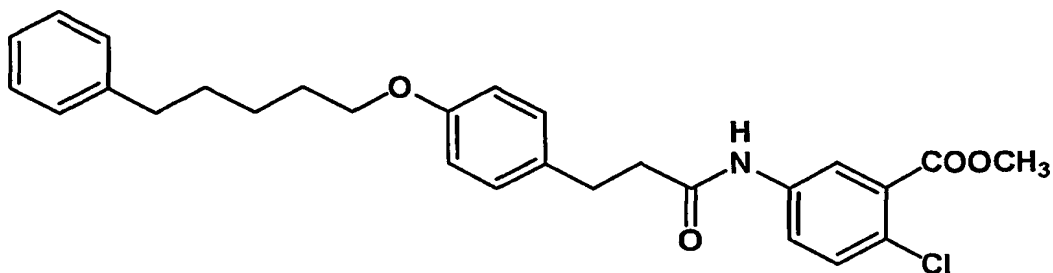
- 15      NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.73-7.67 (m, 2H), 7.31-7.11 (m, 7H), 6.99-6.80 (m, 4H), 3.95-3.87 (m, 8H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 1.87-1.45 (m, 6H)。

実施例 1 (1) ~ 1 (5)

- 20      メチル 2-メトキシ-5-アミノベンゾエートの代わりに、相当するアミン誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 1 (1)

メチル 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



5

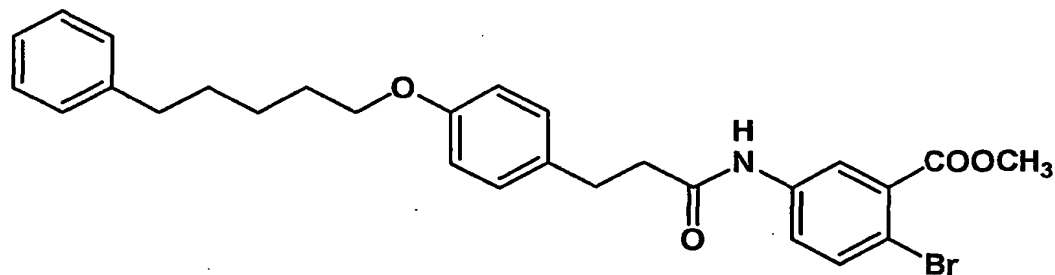
TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.20 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H).

10

実施例 1 (2)

メチル 2-ブロモ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



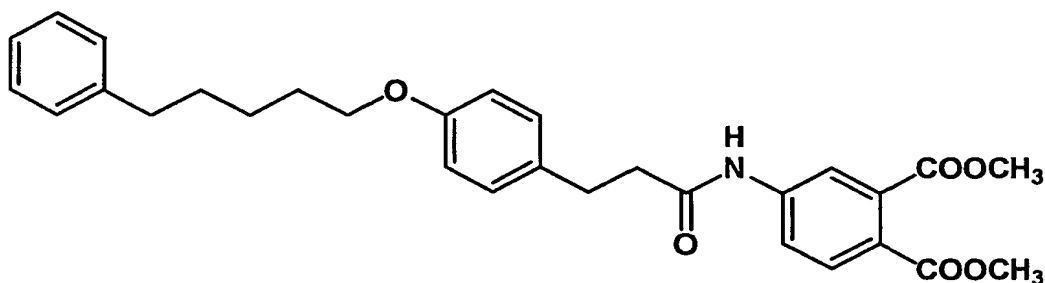
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.84 (d, , J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.10 (m, 8H), 6.85-6.78 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68-2.58 (m, 4H), 1.87-1.41 (m, 6H)。

#### 5 実施例 1 (3)

メチル 2-メトキシカルボニル-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート

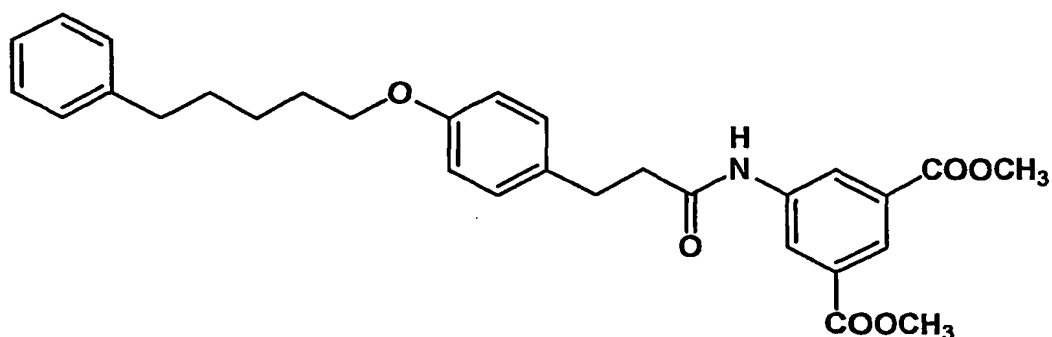


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.77-7.64 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.32-7.08 (m, 7H), 6.84-6.77 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 8H), 2.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.87-1.41 (m, 6H)。

#### 実施例 1 (4)

15 メチル 3-メトキシカルボニル-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート

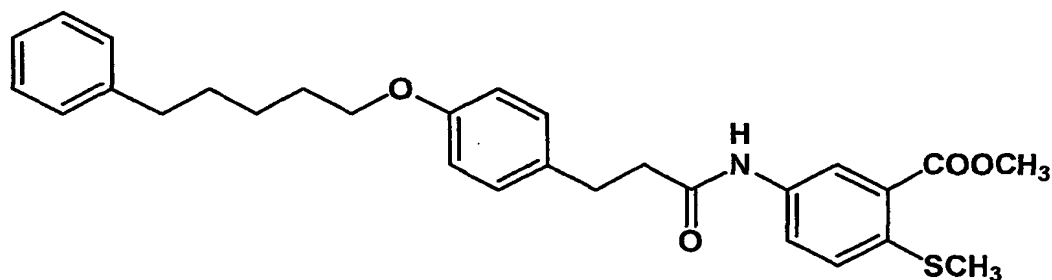


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.40 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 5H), 6.84-6.79 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 8H), 3.00 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69-2.61 (m, 4H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 2H)。

#### 実施例 1 (5)

メチル 2-メチルチオ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート

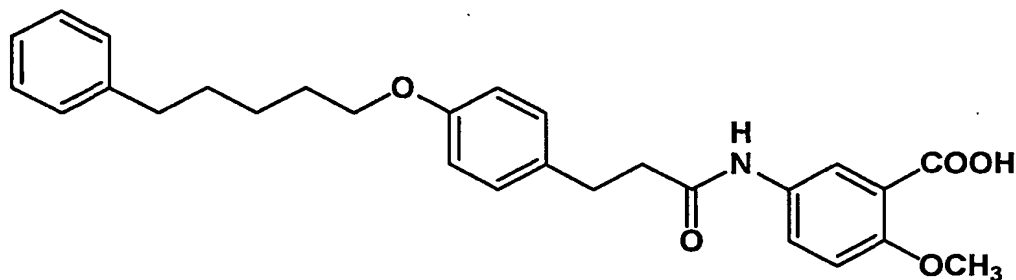


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 9H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

実施例 2

2-メトキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



5 実施例 1 で製造した化合物 (190 mg) のメタノール (1 ml) とテトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、析出した固体をろ過し、固体を水で洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (173 mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.75-12.40 (br, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.28-7.01 (m, 8H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.76-1.31 (m, 6H)。

15

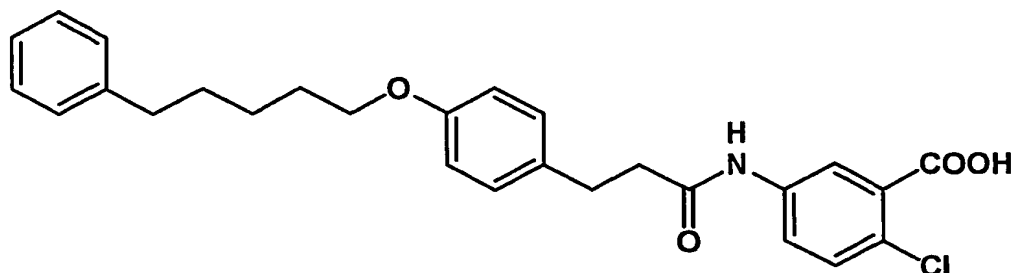
実施例 2 (1) ~ 2 (5)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 1 (1) ~ 1 (5) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

20

実施例 2 (1)

2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

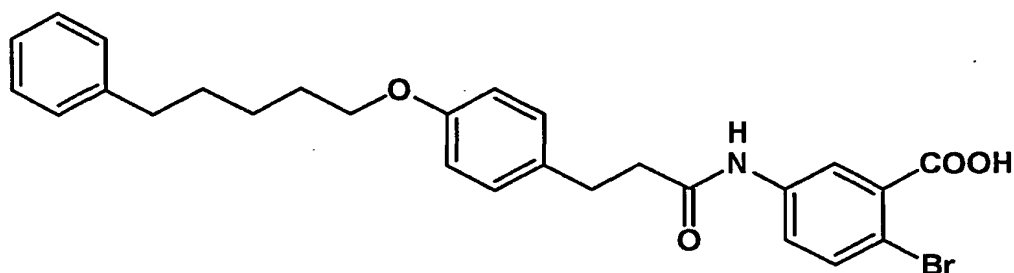


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  13.35 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H)。

#### 10 実施例 2 (2)

2-ブロモ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

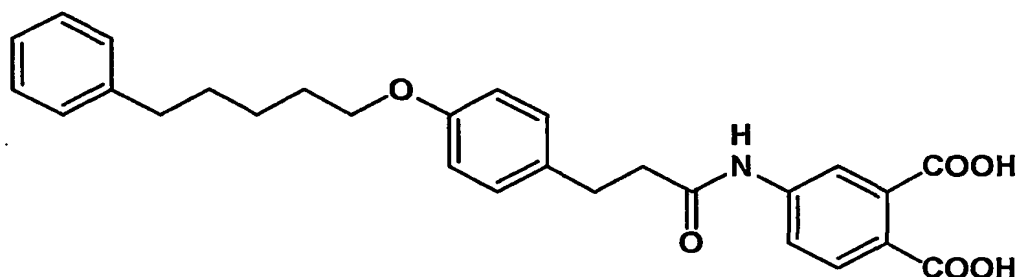
- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.27-7.09 (m, 7H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5



Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

### 実施例 2 (3)

2-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェ  
5 ニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

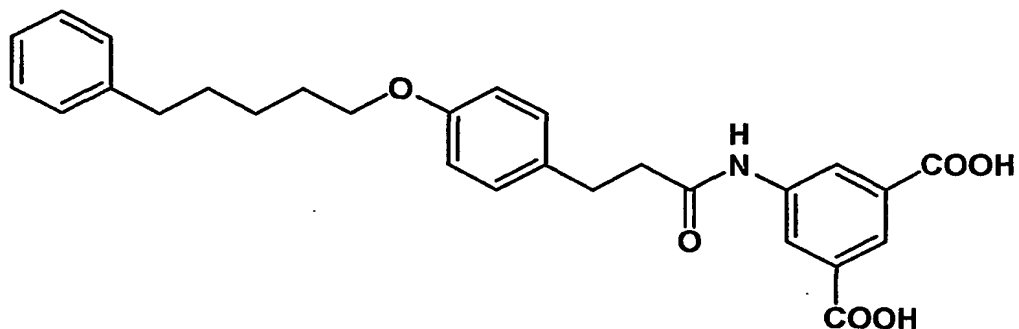


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.27-7.07  
(m, 7H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H),  
10 2.62-2.54 (m, 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

### 実施例 2 (4)

3-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェ  
ニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



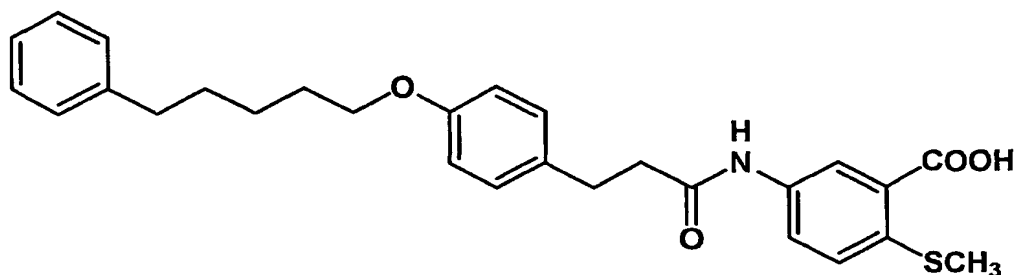
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.24 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 8.12 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 7H), 6.82-6.77 (m, 2H), 3.87 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.83 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H)。

5 実施例 2 (5)

2-メチルチオ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

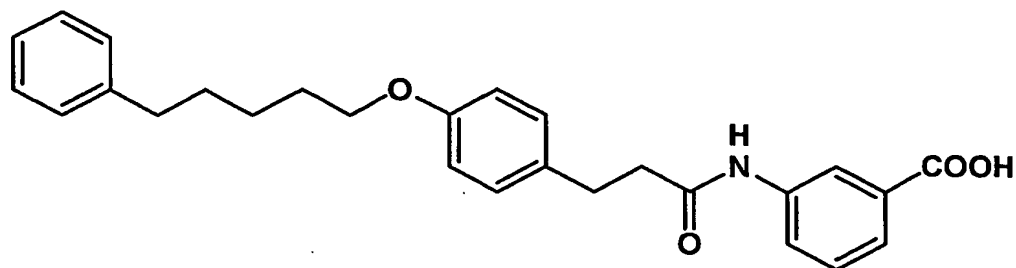


TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.00 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.90 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.83 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

15 実施例 3

3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



メチル 2-メトキシ-5-アミノベンゾエートの代わりに、メチル 3-アミノベンゾエートを用いて、実施例 1→実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.04-12.80 (br, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.10 (m, 7H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.76-1.30 (m, 6H)。

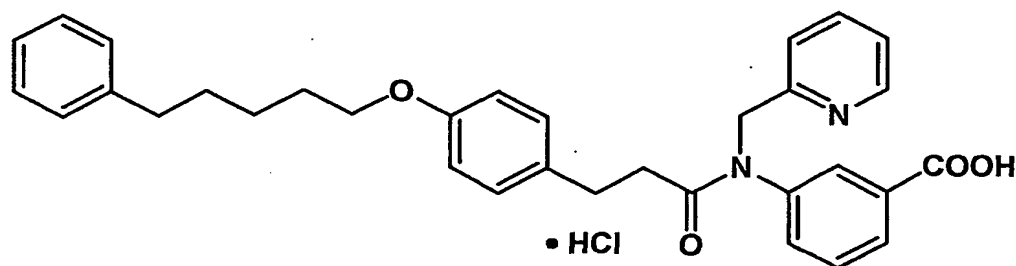
10

### 実施例 3 (1) ~ 3 (6)

メチル 3-アミノベンゾエートの代わりに、相当するアミン誘導体を用いて、実施例 3 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

### 15 実施例 3 (1)

3- [N- (ピリジン-2-イル) メチル-3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸・塩酸塩

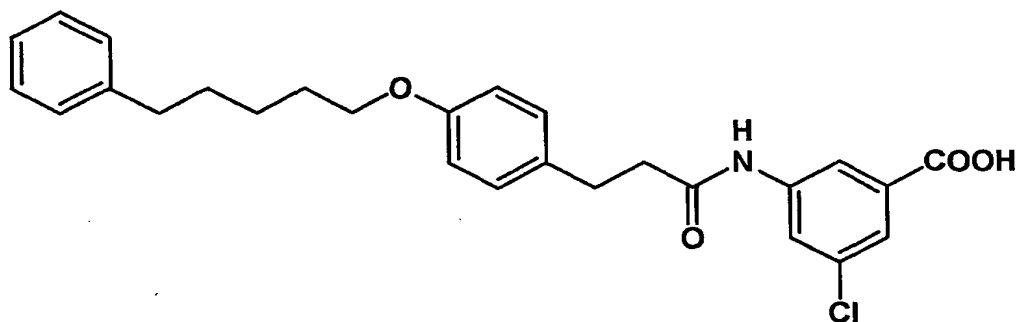


TLC : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26-8.12 (br, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.68-7.45 (m, 4H), 7.28-7.09 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.43-2.26 (br, 2H), 1.75-1.30 (m, 6H)。

### 実施例 3 (2)

3-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

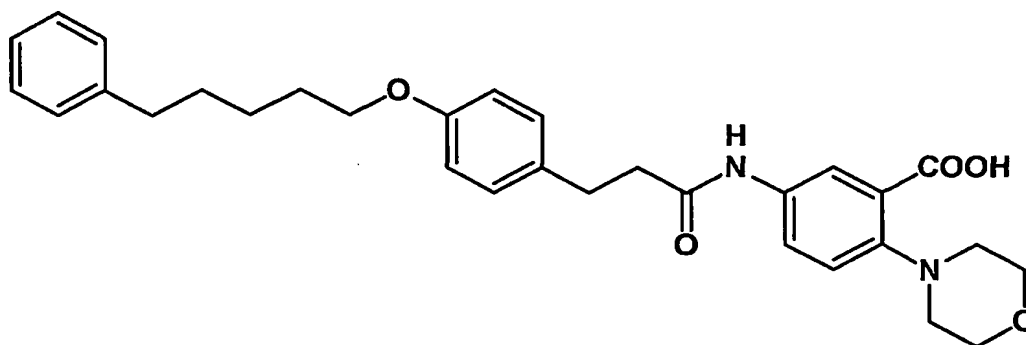


TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.24 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61-2.54 (m, 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

### 実施例 3 (3)

2-(モルホリン-4-イル)-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

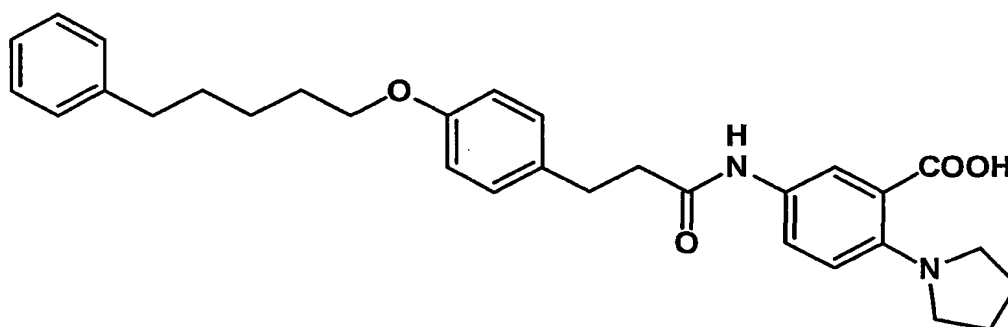


T L C : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.10 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 8.7$ , 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 6.82-6.77 (m, 2H), 3.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.82 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.56 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 1.76-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

### 実施例 3 (4)

2 - (ピロリジン-1-イル) - 5 - [3 - (4 - (5 - フェニルペンチ  
10 ルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸



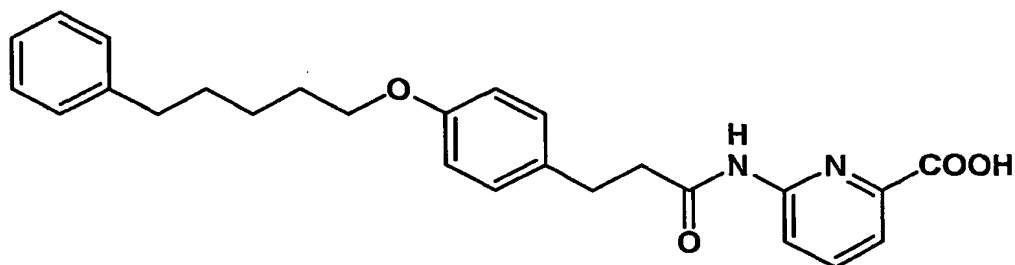
T L C : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.86 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 9.0$ , 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 8H), 6.79 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.15 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H), 2.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 4H), 1.92 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H),

1.74-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

### 実施例 3 (5)

6- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイ  
5 ルアミノ] ピリジン-2-カルボン酸

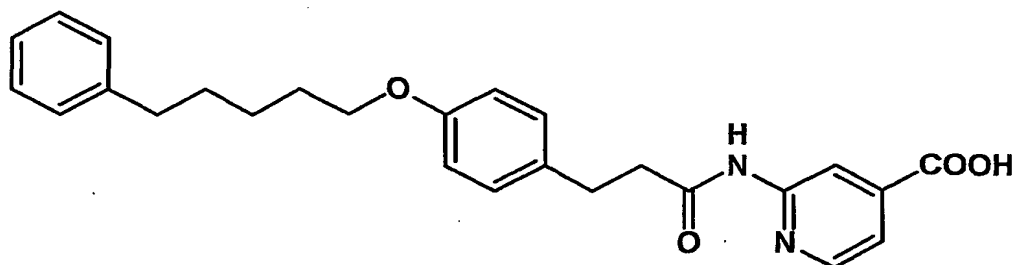


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.76 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H),  
7.71 (dd, J = 7.5 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 6.81-6.77 (m, 2H), 3.88 (t, J =  
10 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 8.1 Hz, 2H) 2.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H),  
1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

### 実施例 3 (6)

2- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイ  
15 ルアミノ] ピリジン-4-カルボン酸



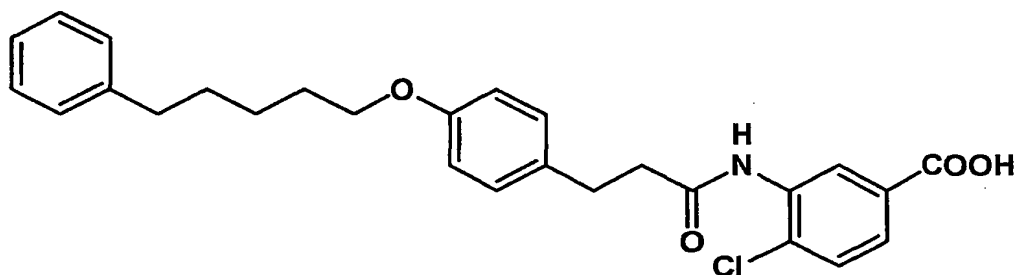
TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (dd,  $J = 5.1$  Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 5.1$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 7H), 6.82-6.77 (m, 2H), 3.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H) 2.66 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.56 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

5

#### 実施例 4

4-クロロ-3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



10 参考例 3 で製造した化合物 (249 mg) のジオキサン (2 ml) 溶液に、3-アミノ-4-クロロ安息香酸 (171 mg)、ピリジン (0.07 ml) を加えた。反応混合物を 2 時間還流した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、析出した固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (342 mg) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.30-13.05 (br, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.29-7.12 (m, 7H), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.89 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.84 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.70-2.53 (m, 4H), 1.76-1.31 (m, 6H)。

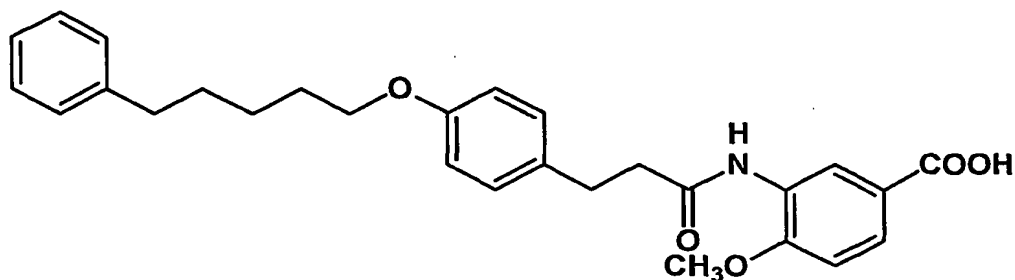
20

#### 実施例 4 (1) ~ 4 (10)

3-アミノ-4-クロロ安息香酸の代わりに、相当するアミン誘導体を用いて、実施例4と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例4 (1)

- 5      4-メトキシ-3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

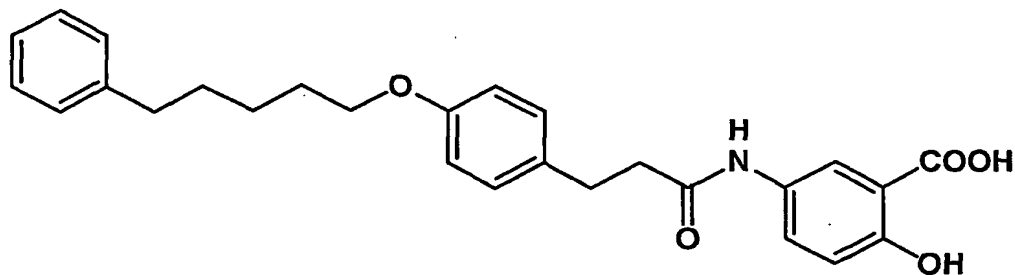


TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.74-12.52 (br, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H),  
 10    7.66 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.28-7.06 (m, 8H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.92-3.86  
 (m, 5H), 2.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.69-2.53 (m, 4H), 1.77-1.31 (m, 6H)。

#### 実施例4 (2)

- 2-ヒドロキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェ  
 15    ニル)プロパノイルアミノ]安息香酸





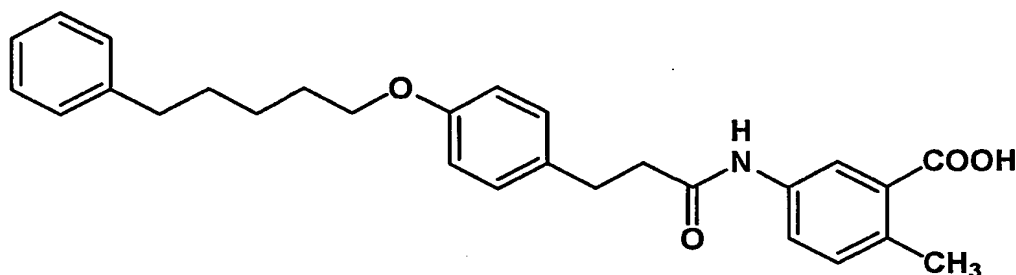
TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.82 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.28-7.08 (m, 7H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.60-2.51 (m, 4H), 1.76-1.31 (m, 6H)。

5

#### 実施例 4 (3)

2-メチル-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



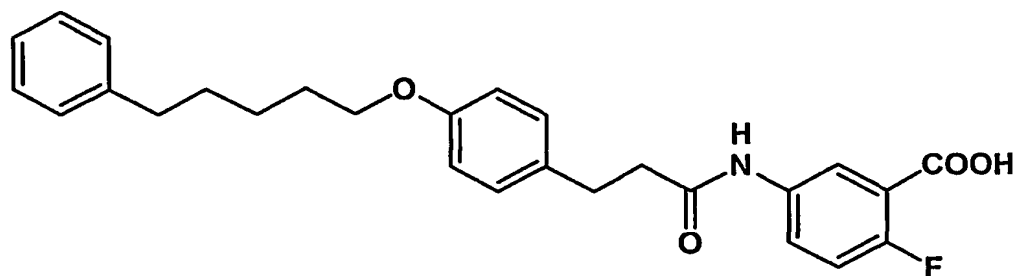
10 TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.96-12.56 (br, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.28-7.09 (m, 8H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.60-2.53 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.76-1.30 (m, 6H)。

15

#### 実施例 4 (4)

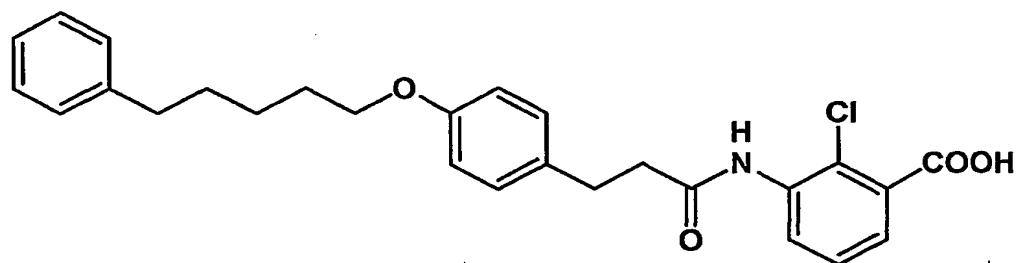
2-フルオロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.38-13.08 (br, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.28-7.09 (m, 8H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.60-2.53 (m, 4H), 1.76-1.31 (m, 6H)。

#### 実施例 4 (5)

2-クロロ-3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



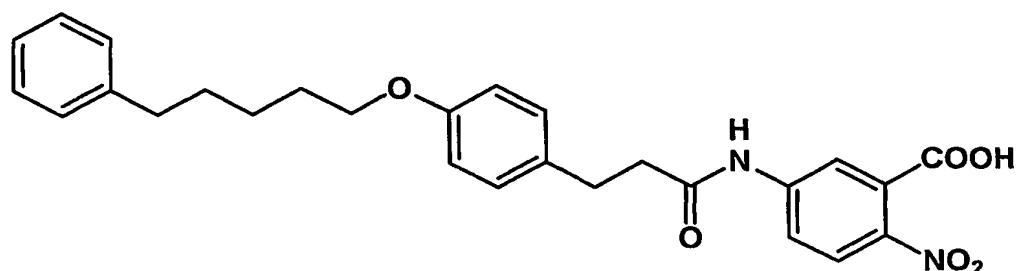
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.64-13.18 (br, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.10 (m, 7H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.68-2.53 (m, 4H), 1.77-1.32 (m, 6H)。

15

#### 実施例 4 (6)

2-ニトロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

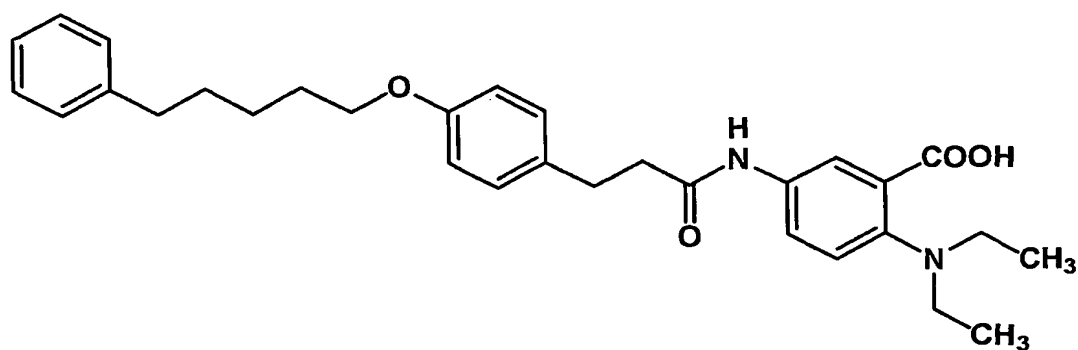


TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 6.82-6.77 (m, 2H), 3.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.33 (m, 2H)。

#### 10 実施例 4 (7)

2-(N,N-ジエチルアミノ)-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=13:1);

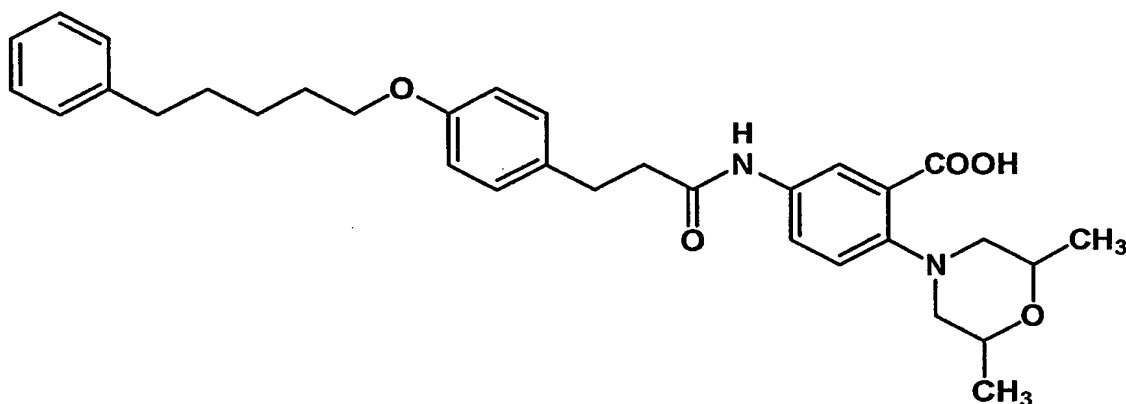
- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.7,

8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 4H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 6H)。

5

#### 実施例 4 (8)

2 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 5 - [3 - (4 - (5 - フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸



10

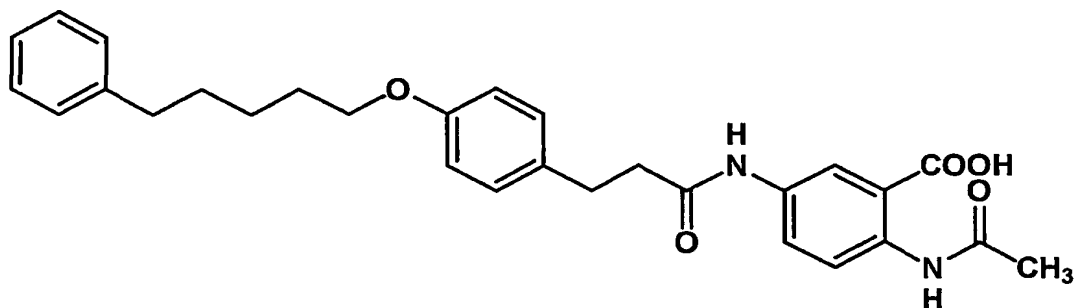
TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.11 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 6.82-6.77 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 2.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H),  
 15 2.66 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

#### 実施例 4 (9)

2 - (N - アセチルアミノ) - 5 - [3 - (4 - (5 - フェニルペンチル

オキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸

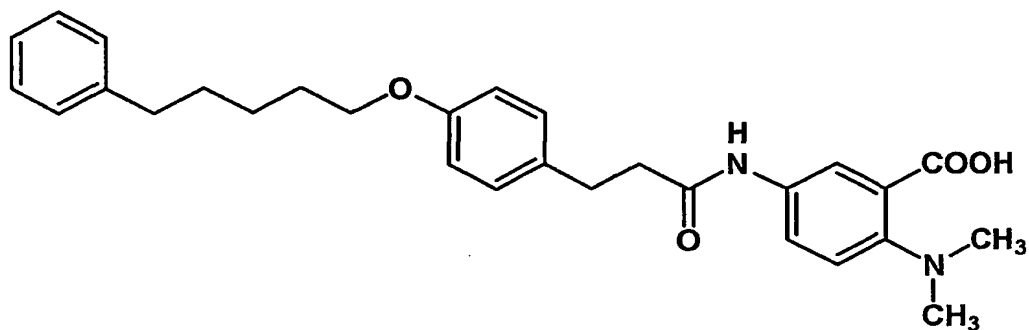


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.86 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24  
5 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 7H), 6.79 (d, J = 8.4  
Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59-2.49 (m, 4H), 2.08 (s,  
3H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

#### 実施例 4 (10)

10 2-(N, N-ジメチルアミノ)-5-[3-(4-(5-フェニルペン  
チルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸



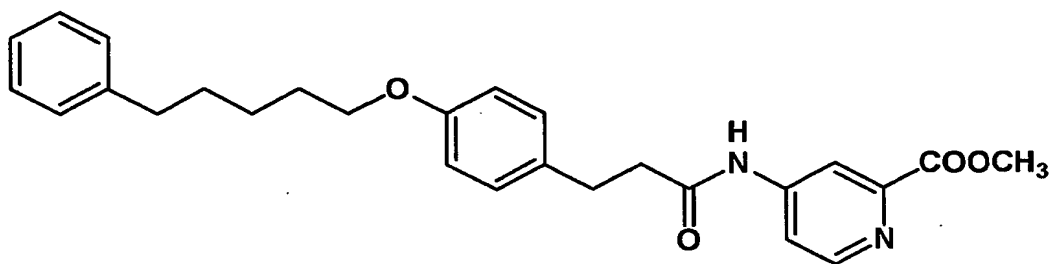
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0,  
15 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 6.81-6.77 (m, 2H), 3.87 (t, J

= 6.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61-2.53 (m, 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H)。

#### 実施例 5

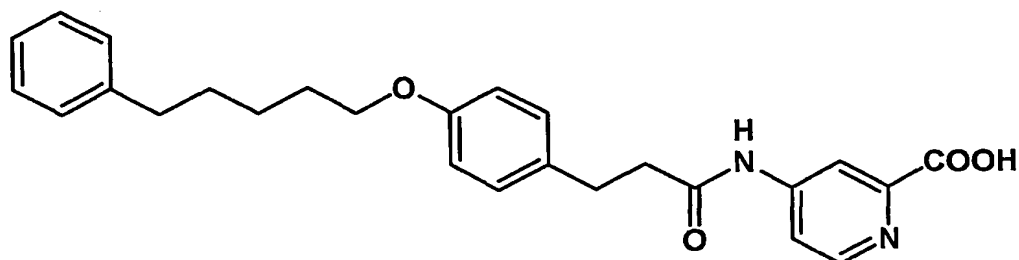
- 5     メチル 4- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] ピリジン-2-カルボキシレート



- 参考例 2 で製造した化合物 (289 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.27 ml) を加えた。混合物に氷冷下、クロロギ  
 10   酸エチル (0.09 ml) を加えた。混合物を 10 分間攪拌した後、混合物にメチル  
      4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (145 mg) のテトラヒ  
      ドロフラン (5 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 2 日間還流した。反応混  
      合物を濃縮し、残渣をテトラヒドロフランで洗浄し、ろ過した。ろ液を濃縮  
      し、粗生成物である本発明化合物 (494 mg) を得た。得られた化合物は、  
 15   さらに精製することなしに、次の反応に用いた。

#### 実施例 6

4- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイル  
 ルアミノ] ピリジン-2-カルボン酸



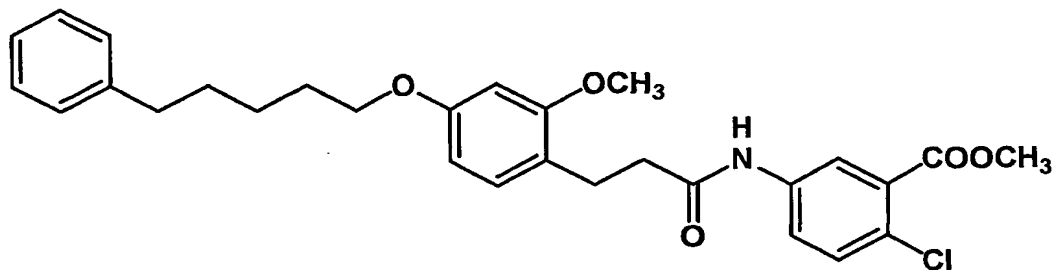
実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 5 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.11 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.51 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.4 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.33 (m, 2H)。

#### 10 実施例 7

メチル 2-クロロ-5-[3-(2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



- 3-[2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]プロパン酸 (342 mg)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (288 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (153 mg)、ジメチルホルムアミド (5 ml) の混

合物に、メチル 2-クロロ-5-アミノベンゾエート (265 mg) とトリエチルアミン (0.7 ml) を加えた。反応混合物に、ジメチルアミノピリジン (50 mg) を加えた。反応混合物を室温で、一晚攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (300 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85-1.45 (m, 6H)。

15

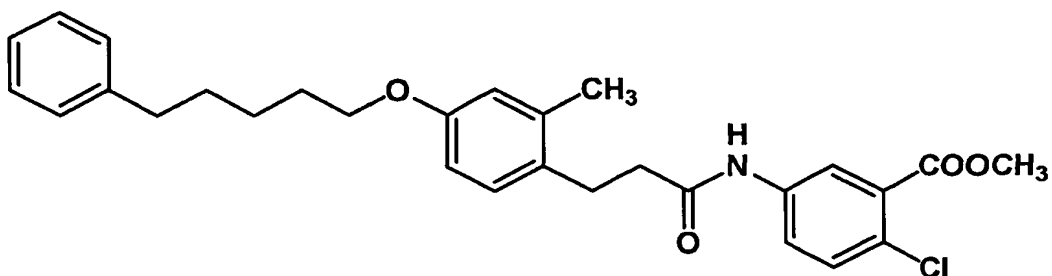
#### 実施例 7 (1) ~ 7 (11)

メチル 2-クロロ-5-アミノベンゾエートの代わりに、相当するアミン誘導体を、3-[2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]プロパン酸の代わりに、相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施  
20 例 7 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 7 (1)

メチル 2-クロロ-5-[3-(2-メチル-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



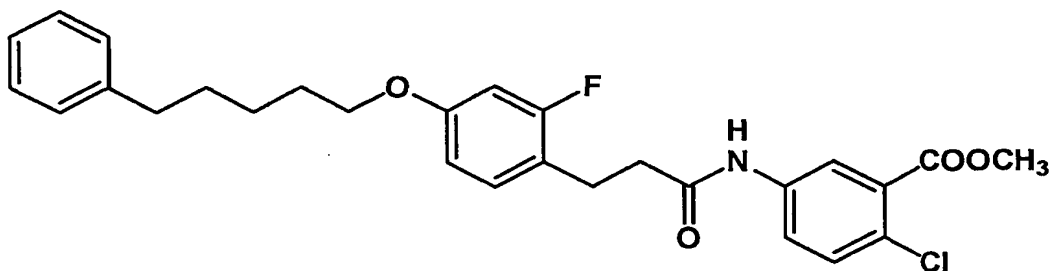


TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.85 (m, 1H), 7.65-7.15 (m, 8H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.85-1.60 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 2H)。

#### 実施例 7 (2)

メチル 2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

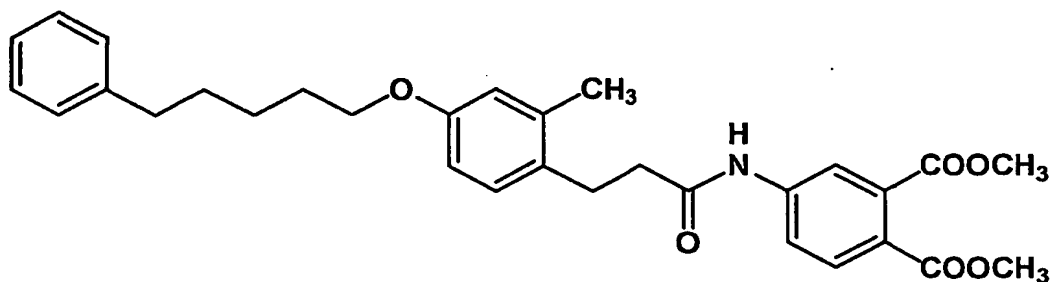
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 6H), 6.65-6.55 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 4H), 1.90-1.50 (m, 6H)。

15

#### 実施例 7 (3)

メチル 2-メトキシカルボニル-5-[3-(2-メチル-4-(5-

フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] ベンゾエート

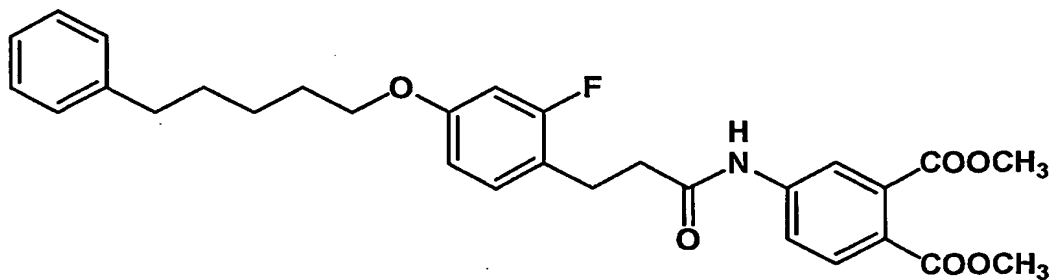


TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.77-7.66 (m, 3H), 7.31-7.15 (m, 6H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H),  
 5 6.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 8H), 2.98 (t, J =  
 7.5 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.84-1.64  
 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H)。

#### 実施例 7 (4)

10 メチル 2-メトキシカルボニル-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-  
 フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] ベンゾエート

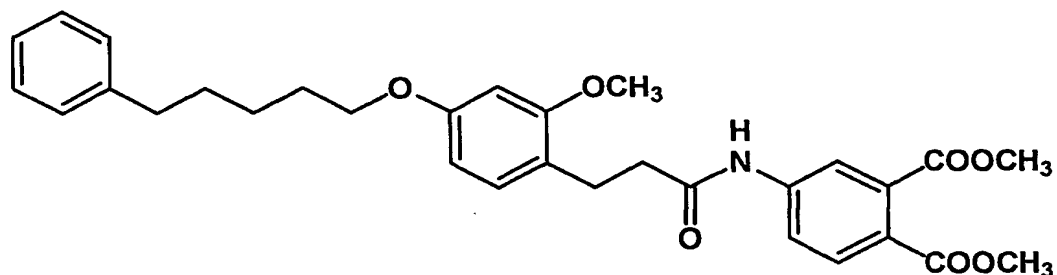


TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.78-7.69 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.30-7.08 (m, 6H), 6.61-6.56  
 15 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 8H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 4H), 1.84-1.64 (m,  
 4H), 1.54-1.44 (m, 2H)。

実施例 7 (5)

メチル 2-メトキシカルボニル-5-[3-(2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



5

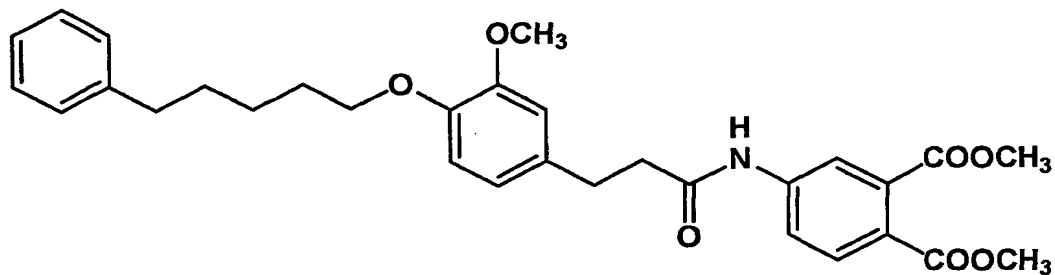
TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.77-7.66 (m, 3H), 7.39 (bs, 1H), 7.31-7.15 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 4H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.56-1.45 (m, 2H)。

10

実施例 7 (6)

メチル 2-メトキシカルボニル-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



15

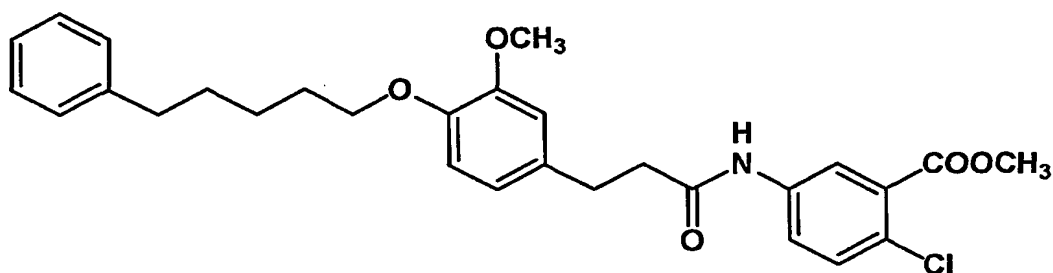
TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.76-7.64 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 6.80-6.71 (m, 3H), 3.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67-2.60 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H)。

5

#### 実施例 7 (7)

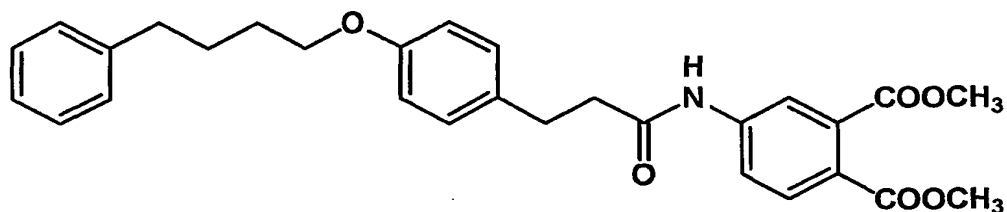
メチル 2-クロロ-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

#### 実施例 7 (8)

メチル 2-メトキシカルボニル-5-[3-(4-(4-フェニルブチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



15

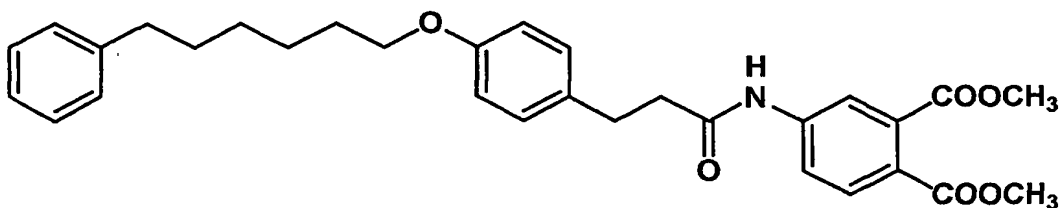
TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.76-7.64 (m, 3H), 7.33-7.09 (m, 8H), 6.84-6.79 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70-2.61 (m,

4H), 1.82-1.78 (m, 4H)。

### 実施例 7 (9)

メチル 2-メトキシカルボニル-5-[3-(4-(6-フェニルヘキ  
5 シルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] ベンゾエート

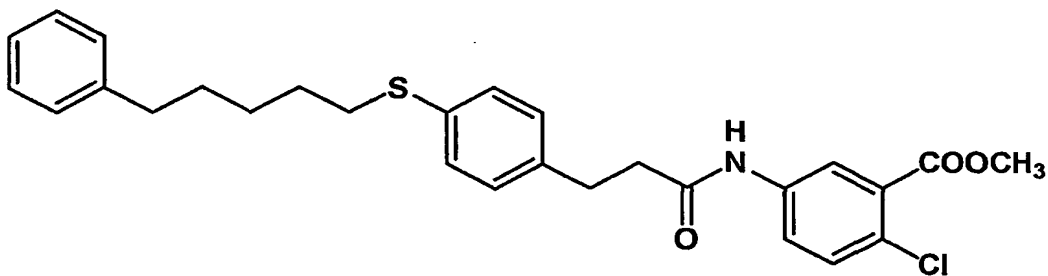


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.77-7.64 (m, 3H), 7.31-7.09 (m, 8H), 6.84-6.79 (m, 2H),  
3.93-3.87 (m, 8H), 2.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66-2.59 (m, 4H), 1.81-1.61 (m, 4H),  
10 1.53-1.34 (m, 4H)。

### 実施例 7 (10)

メチル 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルチオ) フ  
ェニル) プロパノイルアミノ] ベンゾエート



15

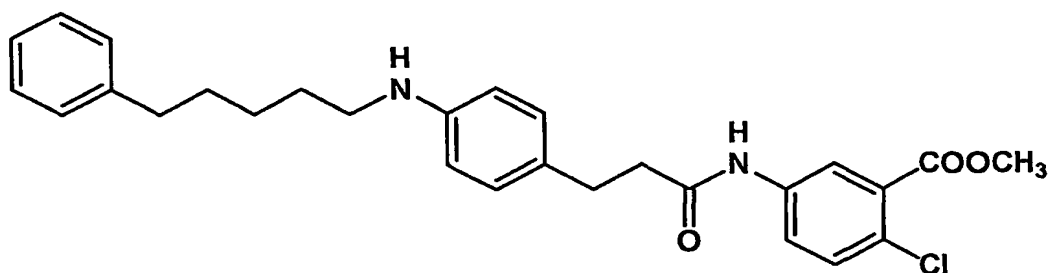
TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.37  
(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.05 (m, 9H), 3.92 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J

= 7.5 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 6H)。

### 実施例 7 (11)

メチル 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルアミノ)  
5 フェニル) プロパノイルアミノ] ベンゾエート

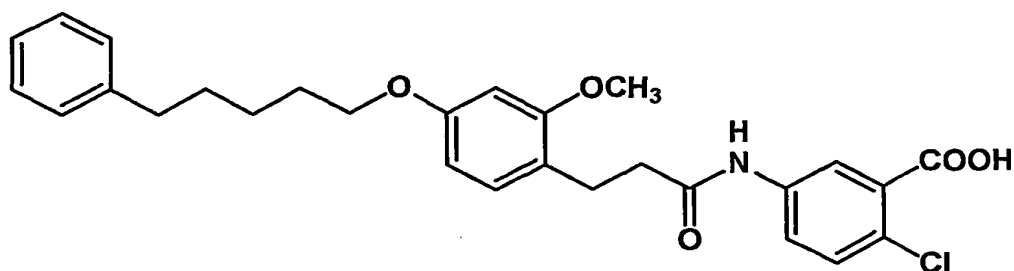


TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.36  
(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 3H), 6.57-6.52 (m, 2H), 3.91 (s,  
10 3H), 3.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65-2.58 (m, 4H), 1.72-1.39  
(m, 6H)。

### 実施例 8

2-クロロ-5-[3-(2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオ  
15 キシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸



実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 7 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

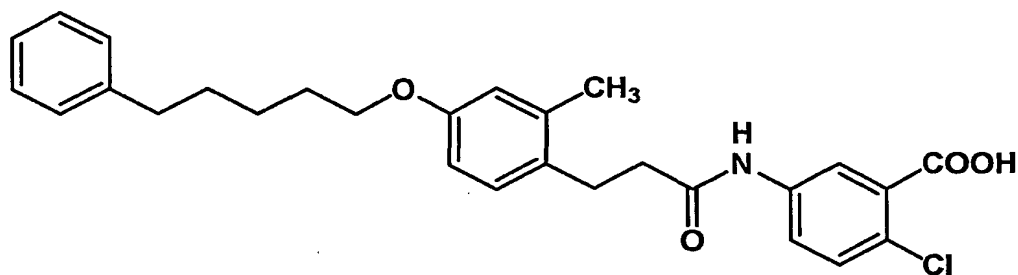
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.25 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71  
 5 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

#### 10 実施例 8 (1) ~ 8 (11)

実施例 7 で製造した化合物の代わりに、実施例 7 (1) ~ 7 (11) で製造した化合物を用いて、実施例 8 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 15 実施例 8 (1)

2-クロロ-5-[3-(2-メチル-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



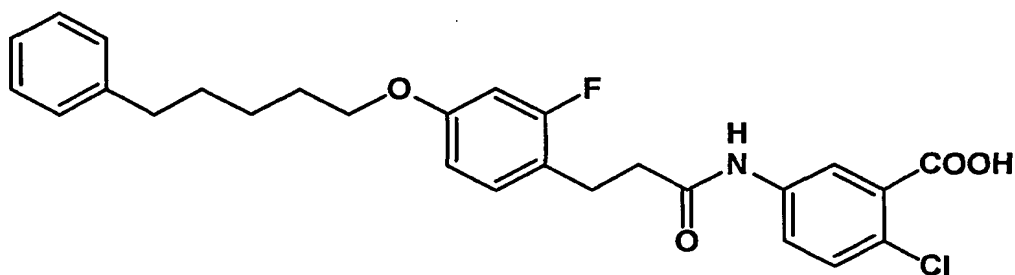
T L C : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.35 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.4

Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 2.7, 8.4$  Hz, 1H), 3.89 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

#### 5 実施例 8 (2)

メチル 2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



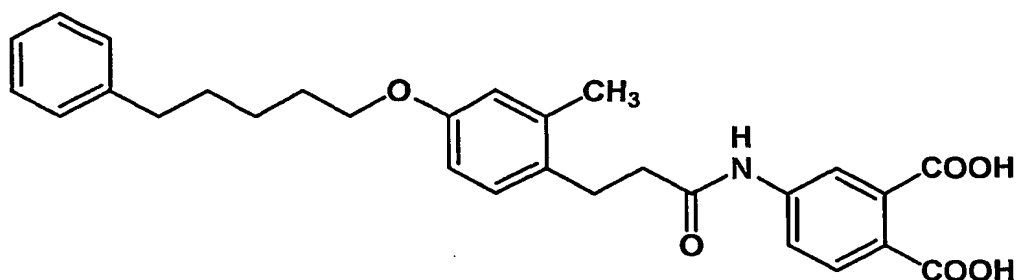
TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.35 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 2.7, 8.7$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 6H), 6.73 (dd,  $J = 2.7, 12.6$  Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J = 2.1, 8.4$  Hz, 1H), 3.92 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 2H)。

#### 15 実施例 8 (3)

2-カルボキシー-5-[3-(2-メチル-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



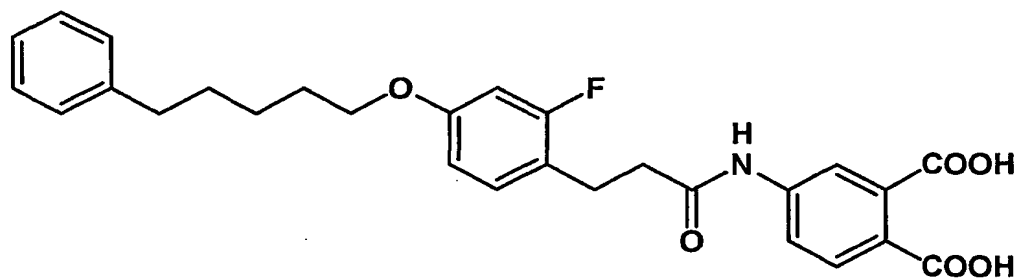


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.23 (s, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H),  
 7.27-7.11 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.1,  
 5 2.4 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 4H), 2.24  
 (s, 3H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H)。

#### 実施例 8 (4)

2-カルボキシ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチ  
 10 ルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

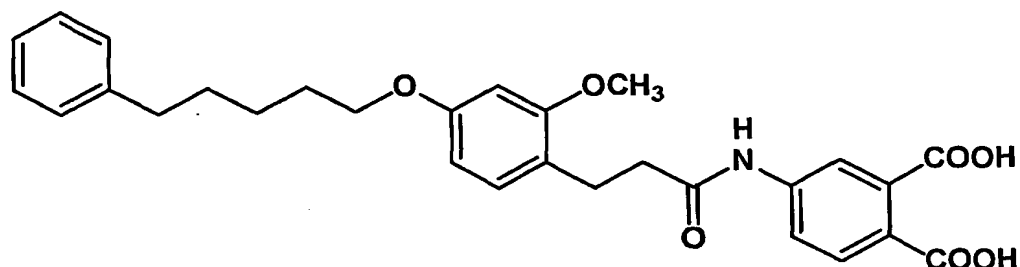


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.25 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.27-7.11 (m, 6H),  
 6.75-6.64 (m, 2H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62-2.54 (m,  
 15 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 2H)。

#### 実施例 8 (5)

2-カルボキシ-5-[3-(2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

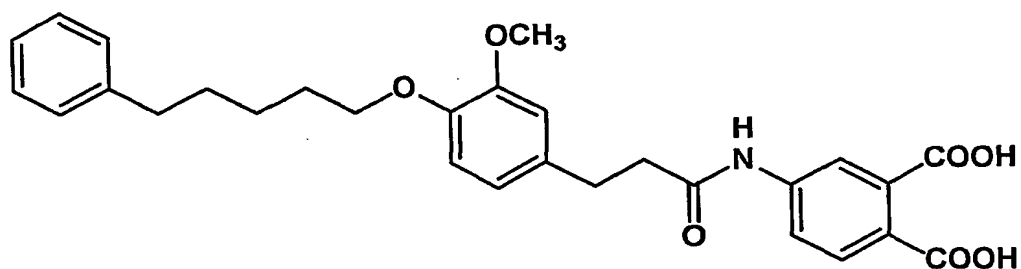


TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:1);

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.19 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.28-7.11 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59-2.49 (m, 4H), 1.74-1.55 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 2H)。

#### 10 実施例 8 (6)

2-カルボキシ-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



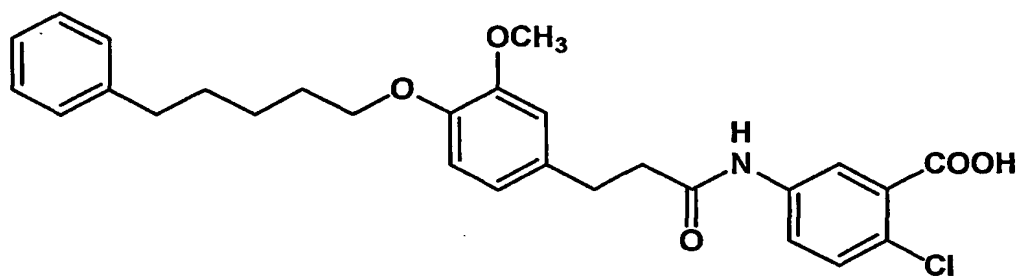
TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:1);

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.27-7.11 (m, 5H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.6 Hz,

2H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.63-2.54 (m, 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

#### 実施例 8 (7)

- 5      2-クロロ-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

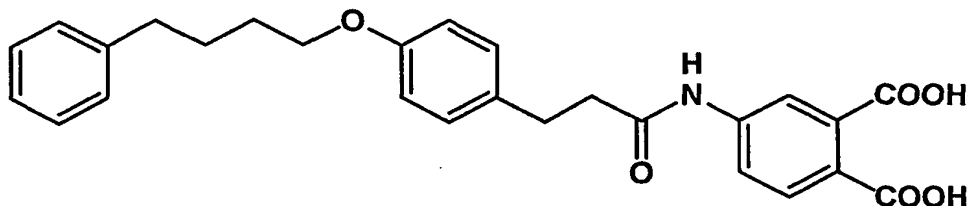


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10      NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.16 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 2.7$ , 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 6.83 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 2.1$ , 8.1 Hz, 1H), 3.88 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 4H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

#### 実施例 8 (8)

- 15      2-カルボキシー-5-[3-(4-(4-フェニルブチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

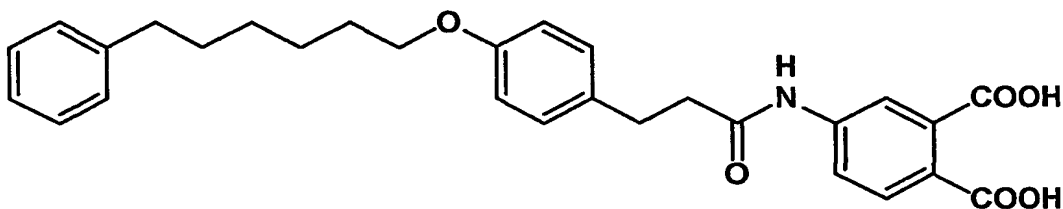


TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.28-7.10 (m, 7H), 6.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.91 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.62-2.57 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 4H)。

5 実施例 8 (9)

2-カルボキシ-5-[3-(4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

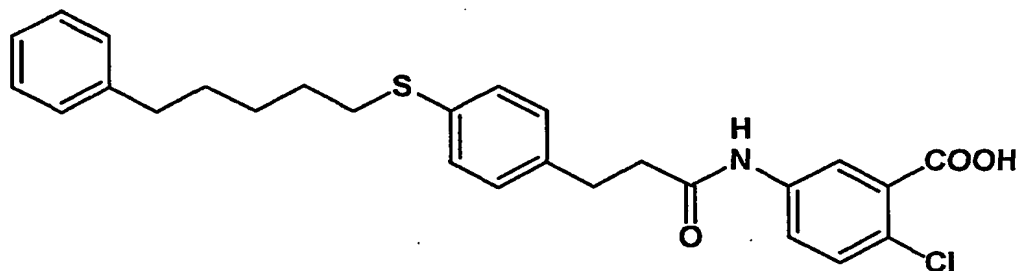


TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.23 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 7H), 6.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.87 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.62-2.52 (m, 4H), 1.69-1.51 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 4H)。

実施例 8 (10)

15 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルチオ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



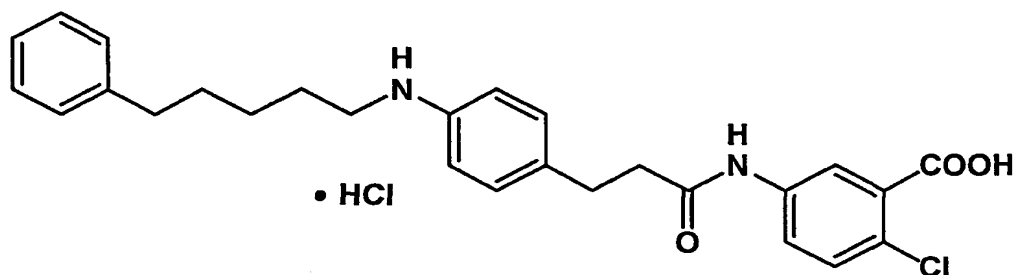
TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.35 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 2.7, 8.7$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 9H), 2.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H)。

5

### 実施例 8 (11)

2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルアミノ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸・塩酸塩

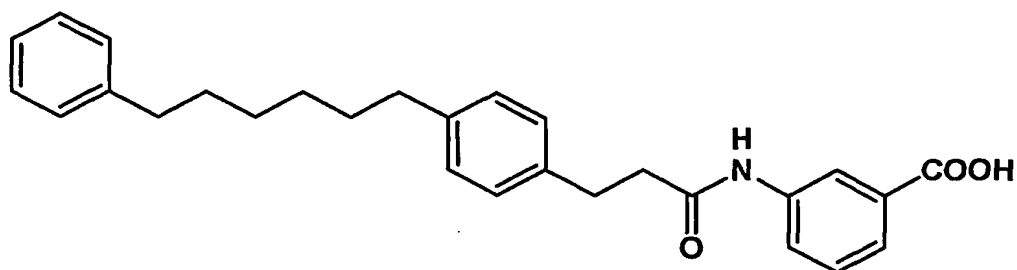


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.33-7.11 (m, 9H), 3.17 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.36-1.26 (m, 2H)。

15

### 実施例 9

3-[3-(4-(6-フェニルヘキシル)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



メチル 2-クロロ-5-アミノベンゾエートの代わりに、メチル 3-アミノベンゾエートを、3-[2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]プロパン酸の代わりに、3-[4-(6-フェニルヘキシル)フェニル]プロパン酸を用いて、実施例7→実施例8と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

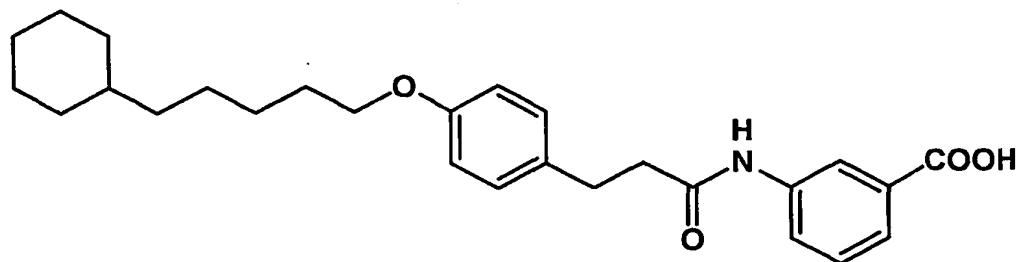
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.05-12.72 (br, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.03 (m, 9H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.63-2.45 (m, 6H), 1.60-1.40 (br, 4H), 1.33-1.20 (br, 4H)。

#### 実施例9 (1) ~ 9 (8)

メチル 3-アミノベンゾエートの代わりに、相当するアミン誘導体を、3-[4-(6-フェニルヘキシル)フェニル]プロパン酸の代わりに、相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例9と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例9 (1)

3-[3-(4-(5-シクロヘキシルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

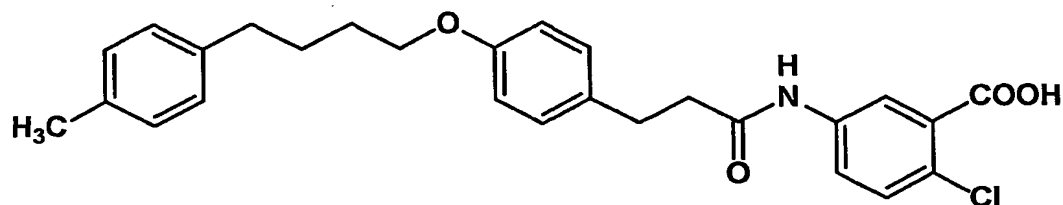


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.90 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.19 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.50 (br, 7H), 1.40-1.02 (m, 10H), 0.89-0.73 (m, 2H)。

#### 実施例 9 (2)

2-クロロ-5-[3-(4-(4-(4-メチルフェニル)ブチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

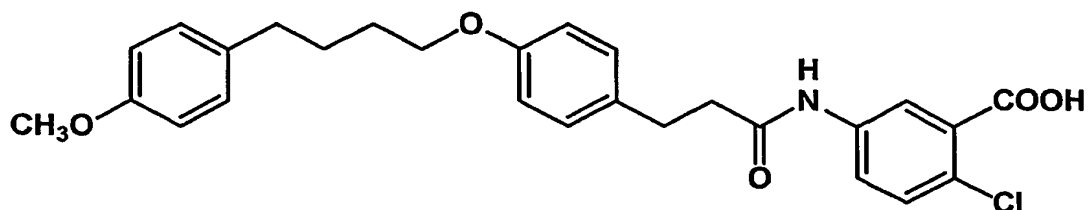


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.30 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 4H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.68 (m, 4H)。

#### 実施例 9 (3)

2-クロロ-5-[3-(4-(4-(4-メトキシフェニル)ブチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

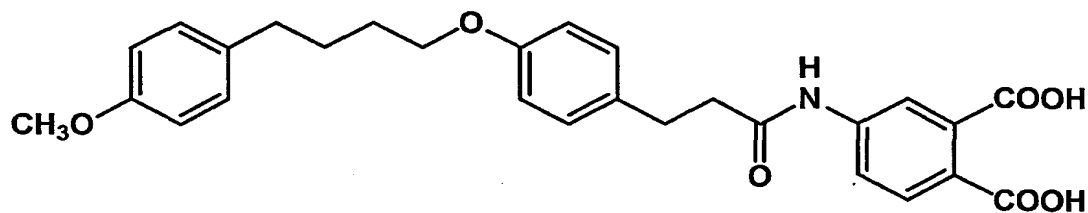


TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  13.35 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.85-6.80 (m, 4H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.65-2.50 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 4H)。

#### 10 実施例 9 (4)

2-カルボキシ-5-[3-(4-(4-(4-メトキシフェニル)ブチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



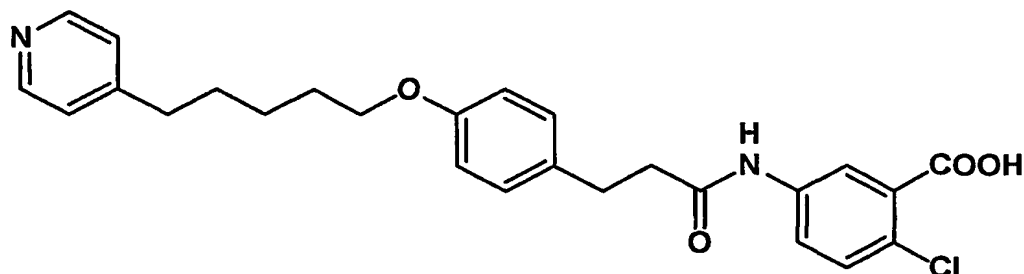
TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 13 : 1 : 1) ;

- 15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 4H)。



実施例 9 (5)

2-クロロ-5-[3-(2-メトキシ-4-(5-(ピリジン-4-イル)ペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

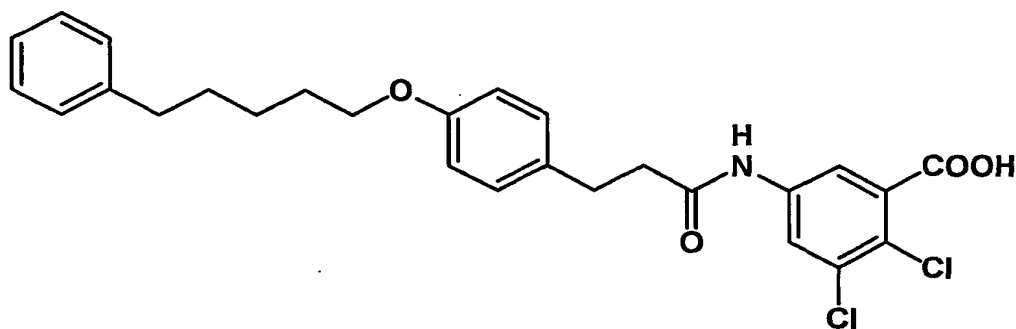


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.15 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H),  
 7.69 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.13-7.07  
 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62-  
 2.54 (m, 4H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.44-1.33 (m, 2H)。

10

実施例 9 (6)

2, 3-ジクロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

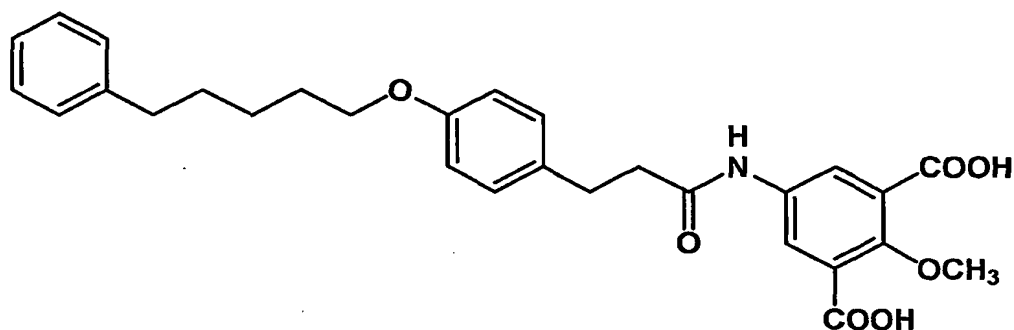


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.86-13.50 (br, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz,

1H), 7.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 7H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 2H)。

#### 5 実施例 9 (7)

2-メトキシ-3-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

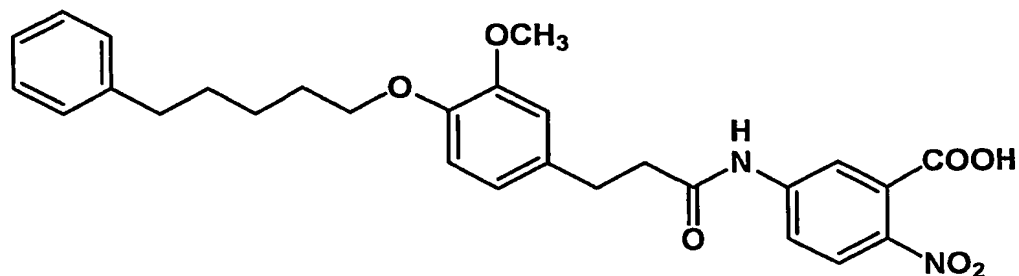


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.15-12.90 (br, 2H), 10.08 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.27-7.09 (m, 7H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 4H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

#### 実施例 9 (8)

15 2-ニトロ-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

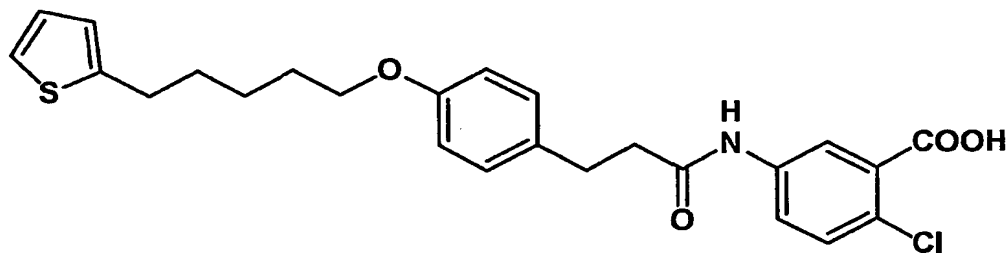


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.56 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.83  
 5 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

#### 実施例 10

2-クロロ-3-[3-(4-(5-(チオフェン-2-イル)ペンチル  
 10 オキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



参考例 2 で製造した化合物の代わりに、3-[4-(5-(チオフェン-  
 2-イル)ペンチルオキシ)フェニル]プロパン酸を、3-アミノ-4-ク  
 ロロ安息香酸の代わりに、2-クロロ-5-アミノ安息香酸を用いて、参考  
 15 例 3 → 実施例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得  
 た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

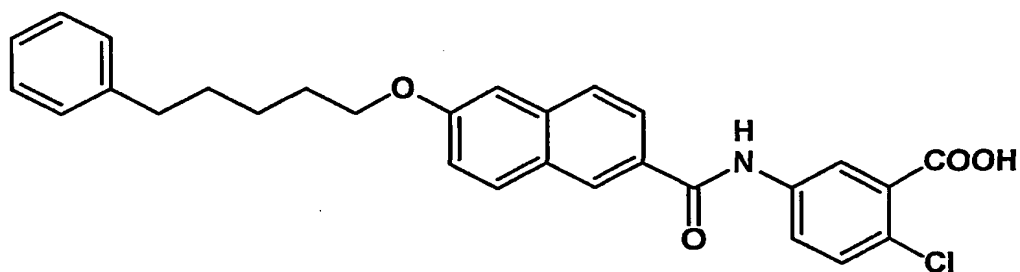
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.43-13.26 (br, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (dd,  $J = 5.1, 3.3$  Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 3H), 3.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.84-2.76 (m, 4H), 2.56 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H) 1.74-1.59 (m, 4H),  
 5 1.47-1.37 (m, 2H)。

#### 実施例 10 (1) ~ 10 (6)

3 - [4 - (5 - (チオフェン-2-イル) ペンチルオキシ) フェニル]  
 プロパン酸の代わりに、相当するカルボン酸誘導体を、2-クロロ-5-ア  
 10 ミノ安息香酸の代わりに、相当するアミン誘導体を用いて、実施例 10 と同  
 様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 10 (1)

2-クロロ-5-[(6-(5-フェニルペンチルオキシ) ナフタレン-  
 15 2-イル) カルボニルアミノ] 安息香酸



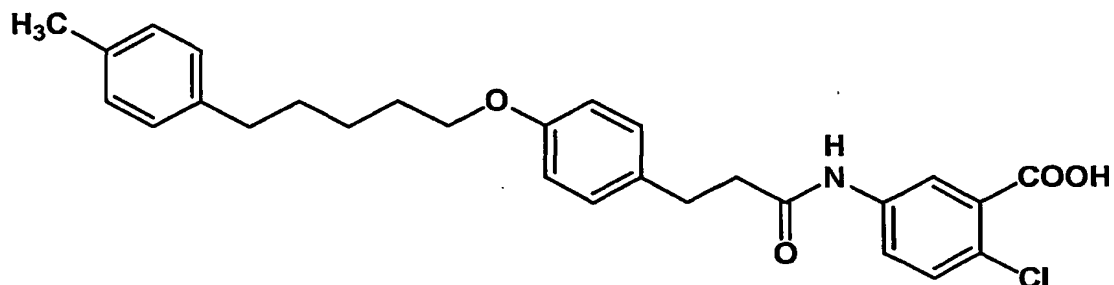
TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.49 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13-7.83 (m, 5H), 7.40-7.11 (m, 8H), 4.09 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.88-1.42 (m, 6H)。

20

#### 実施例 10 (2)

2-クロロ-5-[3-(4-(5-(4-メチルフェニル)ペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



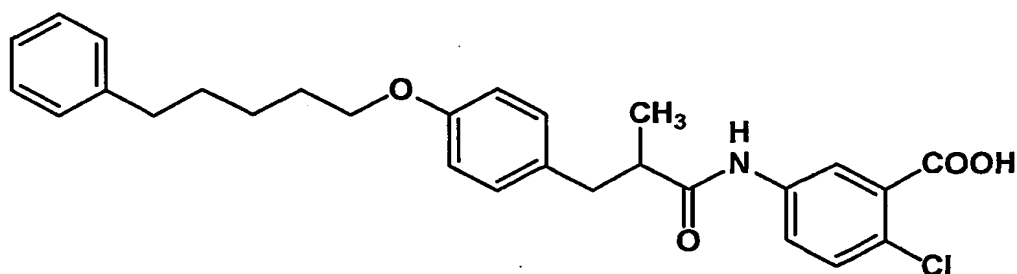
5 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  13.36 (brs, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 4H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H)。

10

#### 実施例 10 (3)

2-クロロ-5-[2-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



15 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

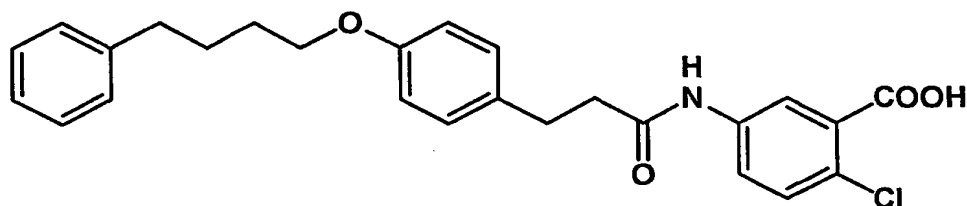
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  13.36 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70

(dd,  $J = 2.4, 8.7$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.89 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.88 (dd,  $J = 7.5, 12.9$  Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.58 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

5

#### 実施例 10 (4)

2-クロロ-5-[3-(4-(4-フェニルブチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



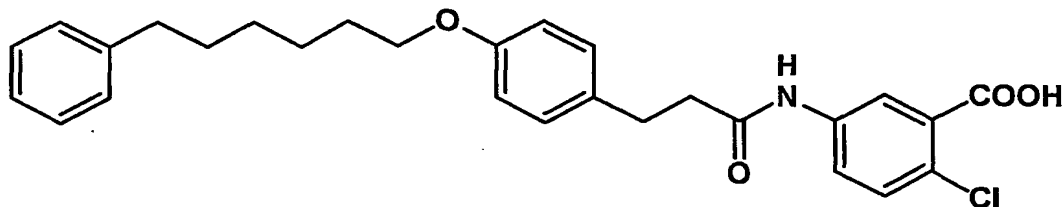
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.30 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 2.7, 8.7$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.13 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 4H)。

15

#### 実施例 10 (5)

2-クロロ-5-[3-(4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸

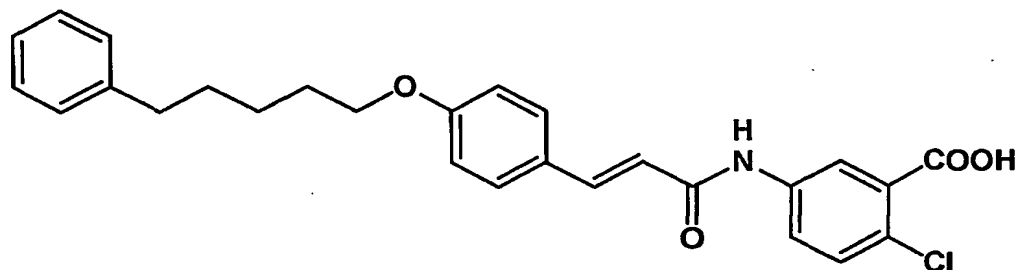


TLC : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.14 (m, 5H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.9 Hz, 2H),  
 5 2.60-2.45 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 4H)。

#### 実施例 10 (6)

2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)-  
 -(2E)-プロペノイルアミノ]安息香酸



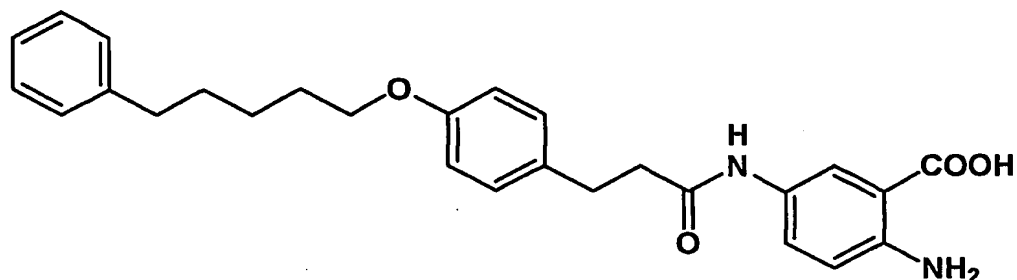
10

TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.52-13.21 (br, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.28-7.12 (m, 5H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz,  
 15 2H) 1.78-1.56 (m, 4H), 1.45-1.33 (m, 2H)。

#### 実施例 11

2-アミノ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)-  
 プロパノイルアミノ]安息香酸



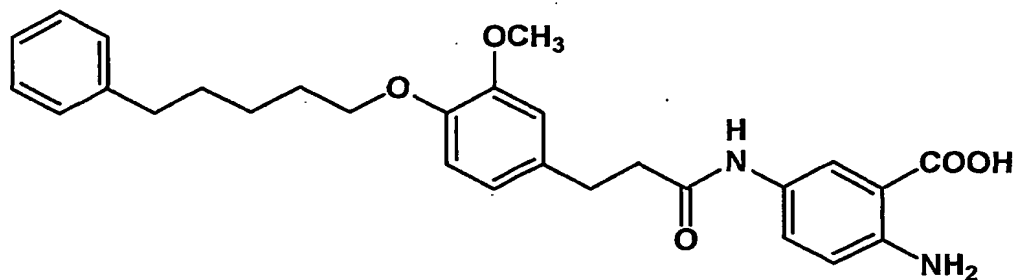
実施例 4 (6) で製造した化合物 (306 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に 5% パラジウム-炭素 (63 mg) を加えた。反応混合物を水素ガス雰囲気下、8 時間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロフランを加え、セラ  
5 イト (商品名) を通して、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール : 水 = 5 : 1 で再結晶化し、ろ過し、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (208 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.55 (s, 1H), 8.80-8.10 (br, 2H), 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H),  
10 7.40 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 7H), 6.79 (d, J = 8.7, 2H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

#### 実施例 11 (1)

15 2-アミノ-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸





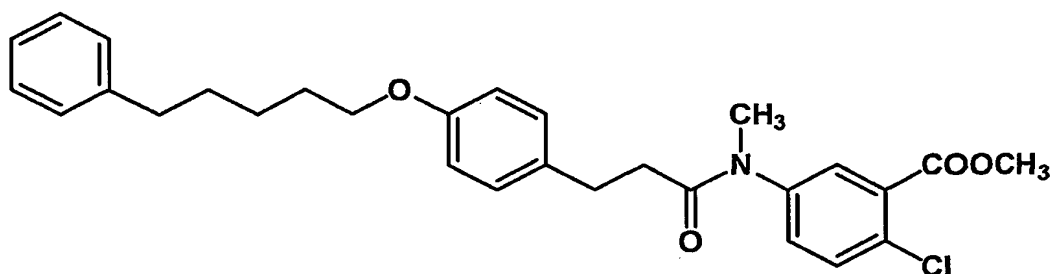
実施例 4 (6) で製造した化合物の代わりに、実施例 9 (8) で製造した化合物を用いて、実施例 11 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9.57 (s, 1H), 8.45 (brs, 2H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 5H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.75-6.65 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

#### 10 実施例 12

メチル 2-クロロ-5-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンゾエート



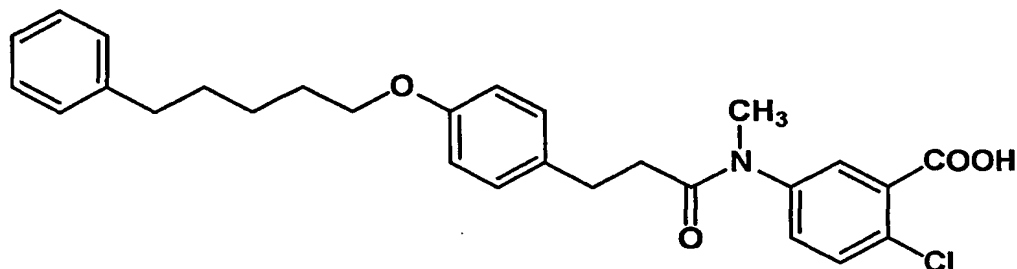
- 実施例 1 (1) で製造した化合物 (209 mg) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、0℃で63%水素化ナトリウム (20 mg) を加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、反応混合物に、ヨウ化メチル (32  $\mu$ l) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (140 m
- 15
- 20

g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

### 実施例 1 3

- 5      2-クロロ-5-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸



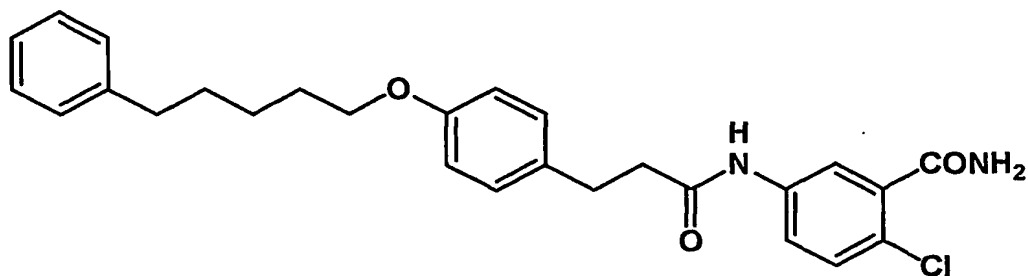
実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 1 2 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

10      TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 17 : 3) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.50 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 5H), 6.98 (brs, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-2.20 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 4H), 1.48-1.35 (m, 2H)。

### 実施例 1 4

2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンズアミド



メチル 2-クロロ-5-アミノベンゾエートの代わりに、5-アミノ-2-クロロベンズアミドを、3-[2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]プロパン酸の代わりに、参考例2で製造した化合物  
5 を用いて、実施例7と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

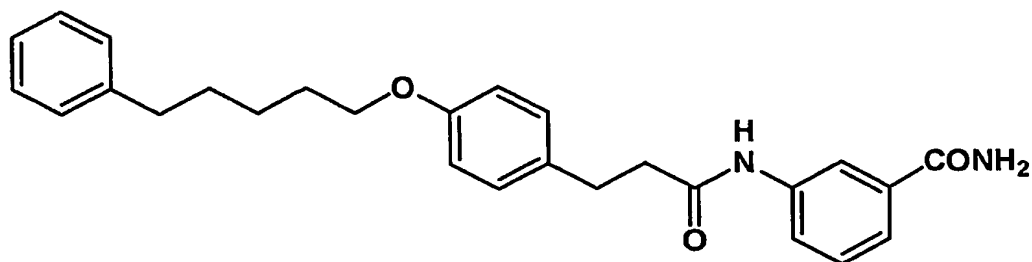
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 8H), 6.82-6.77 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H) 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.74-1.55 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。  
10

#### 実施例14 (1) および14 (2)

5-アミノ-2-クロロベンズアミドの代わりに、相当するアミン誘導体  
15 を用いて、実施例14と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例14 (1)

3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]ベンズアミド

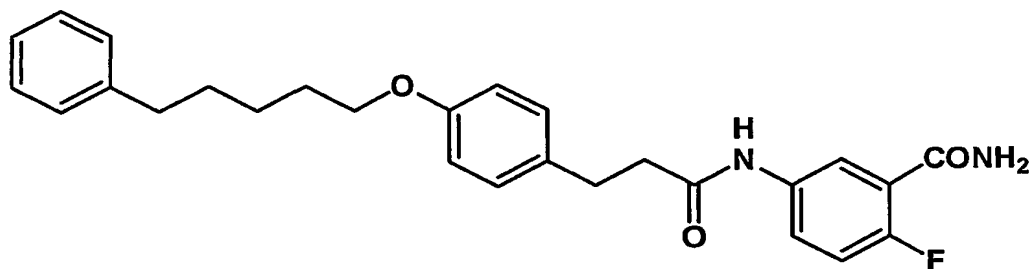


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.03 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94-7.84 (br, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.10 (m, 9H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H),  
 5 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.76-1.30 (m, 6H)。

#### 実施例 14 (2)

2-フルオロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニ  
 10 ル)プロパノイルアミノ]ベンズアミド

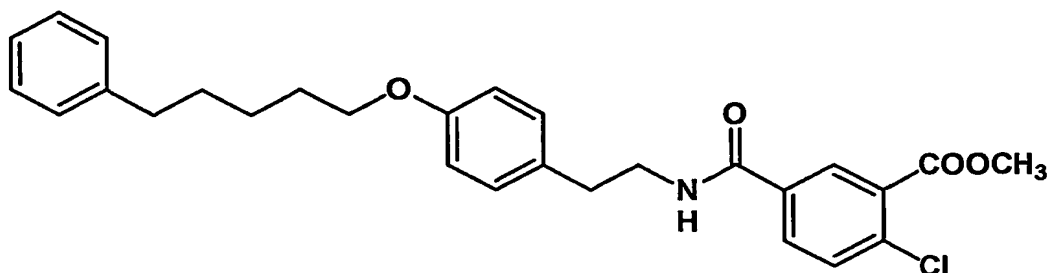


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.02 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 6.6, 2.7 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.27-7.10 (m, 8H), 6.82-6.77 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H),  
 15 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H) 2.59-2.52 (m, 4H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

#### 実施例 15

メチル 2-クロロ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]ベンゾエート



メチル 2-クロロ-5-アミノベンゾエートの代わりに、2-[4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]エチルアミンを、3-[2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]プロパン酸の代わりに、4-クロロ-3-メトキシカルボニル安息香酸を用いて、実施例7と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33-7.09 (m, 7H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.21-6.08 (br, 1H), 3.96-3.90 (m, 5H), 3.72-3.62 (m, 2H), 2.87 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.88-1.42 (m, 6H)。

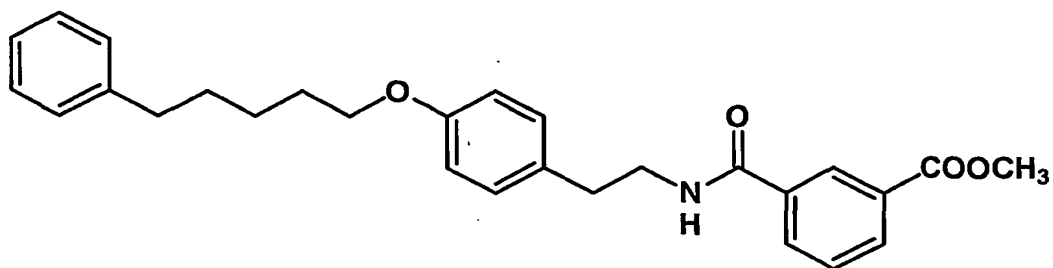
#### 15 実施例15 (1) ~ 15 (5)

4-クロロ-3-メトキシカルボニル安息香酸の代わりに、相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例15と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 20 実施例15 (1)

メチル 3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エ

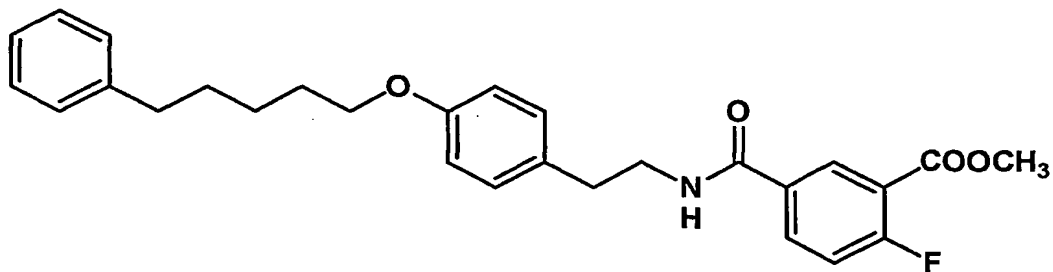
チルアミノカルボニル] ベンゾエート



TLC : R f 0.61 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 5 実施例 15 (2)

メチル 2-フルオロ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル] ベンゾエート

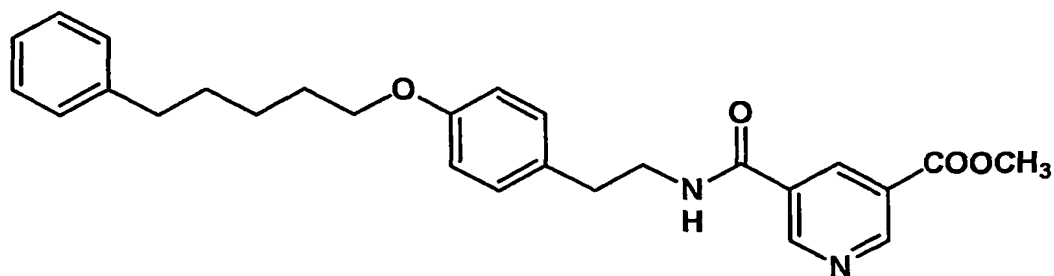


TLC : R f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.23 (dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.32-7.10 (m, 8H), 6.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.24-6.08 (br, 1H), 3.97-3.90 (m, 5H), 3.73-3.63 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.88-1.42 (m, 6H)。

#### 実施例 15 (3)

- 15 メチル 5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル] ピリジン-3-カルボキシレート

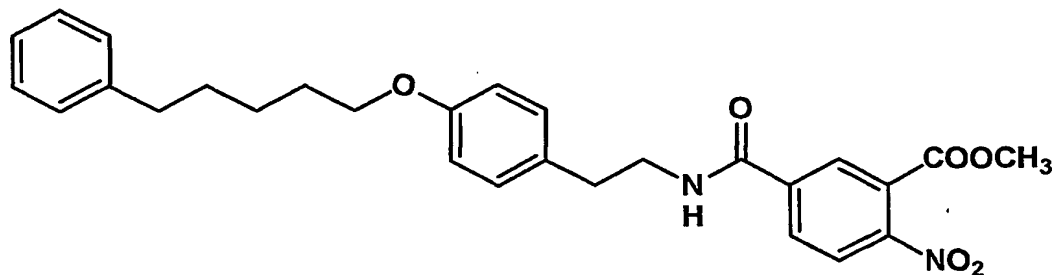


TLC : R f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.29 (d, J=2.2Hz, 1H), 9.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.58 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.32-7.10 (m, 7H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.32-6.16 (br, 1H), 3.97-3.90 (m, 5H),  
 5 3.76-3.67 (m, 2H), 2.89 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.88-1.46 (m, 6H)。

#### 実施例 15 (4)

メチル 2-ニトロ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]ベンゾエート



10

TLC : R f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

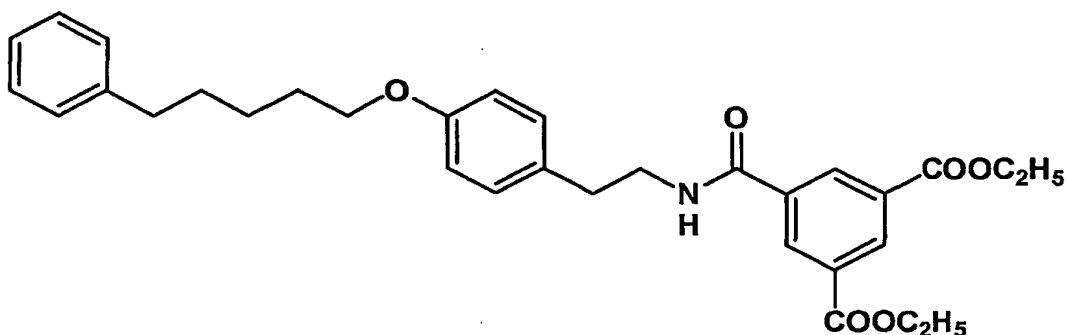
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.03-7.89 (m, 3H), 7.31-7.10 (m, 7H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.23-6.14 (br, 1H), 3.96-3.91 (m, 5H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.88 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.86-1.65 (m, 4H), 1.56-1.45 (m, 2H)。

15

#### 実施例 15 (5)

エチル 3-エトキシカルボニル-5-[2-(4-(5-フェニルペン

チルオキシ) フェニル) エチルアミノカルボニル] ベンゾエート

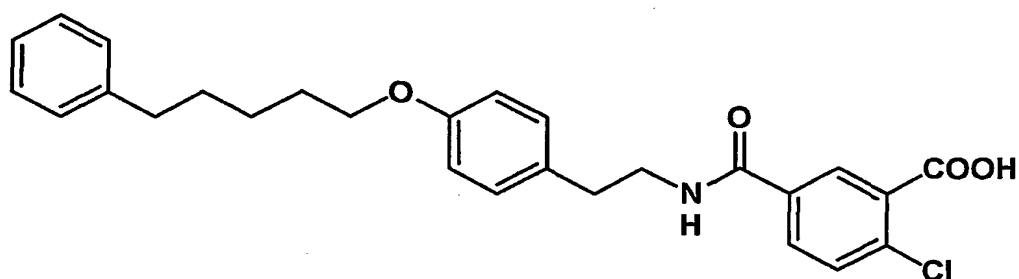


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.78 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.8 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.35-6.30 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.70 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85-1.45 (m, 6H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

#### 実施例 16

10 2-クロロ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]安息香酸



実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 15 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。



TLC : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

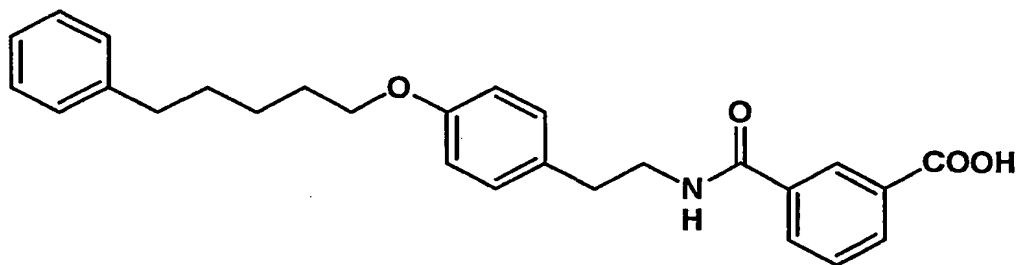
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.73 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.08 (m, 7H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.47-3.67 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.32 (m, 6H)。

#### 実施例 16 (1) ~ 16 (5)

実施例 15 で製造した化合物の代わりに、実施例 15 (1) ~ (5) で製造した化合物を用いて、実施例 16 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 16 (1)

3 - [ 2 - ( 4 - ( 5 - フェニルペンチルオキシ ) フェニル ) エチルアミノカルボニル ] 安息香酸

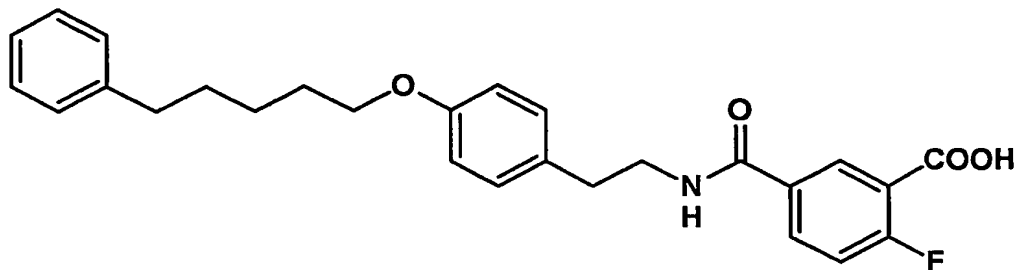


TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.80-8.70 (m, 1H), 8.44-8.39 (m, 1H), 8.50 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.10 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80-1.40 (m, 6H)。

実施例 16 (2)

2-フルオロ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]安息香酸

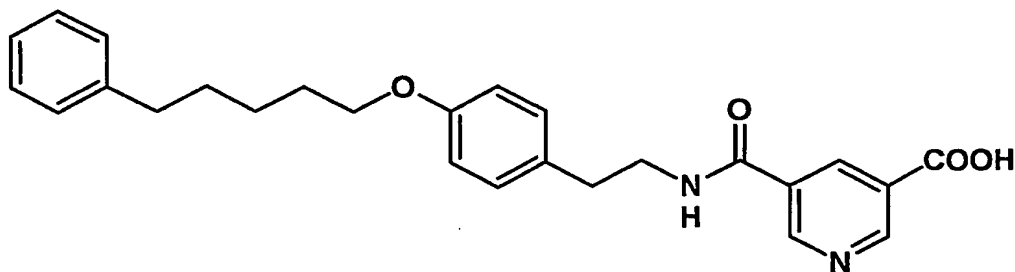


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H),  
 8.08-8.01 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 10.4, 8.6 Hz, 1H), 7.28-7.08 (m, 7H), 6.80 (d, J = 8.4  
 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (t,  
 J = 7.4 Hz, 2H), 1.76-1.32 (m, 6H)。

10

実施例 16 (3)

5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]ピリジン-3-カルボン酸

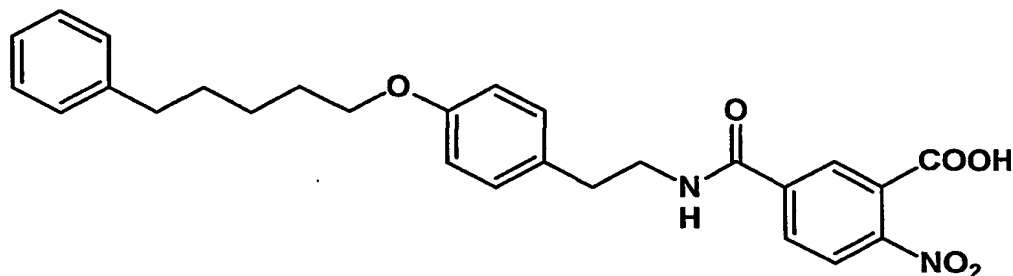


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9.14-9.13 (m, 2H), 8.95-8.84 (br, 1H), 8.62 (t, J = 2.0 Hz,

1H), 7.28-7.10 (m, 7H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.77-1.32 (m, 6H)。

#### 実施例 16 (4)

- 5      2-ニトロ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]安息香酸

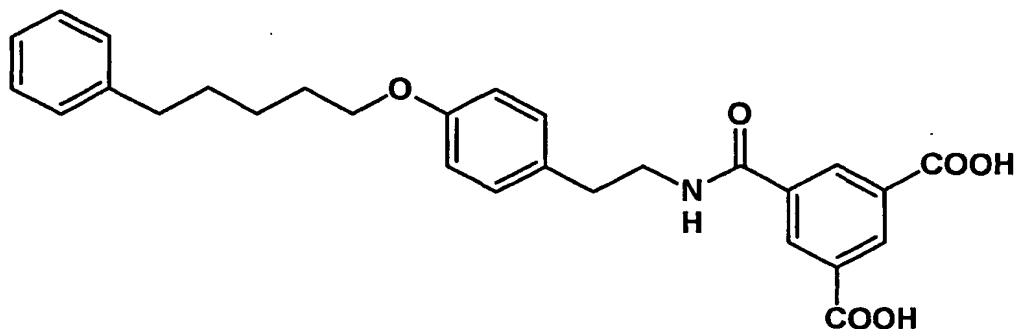


TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.91 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 7H), 6.83-6.78 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.74-1.55 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。
- 10

#### 実施例 16 (5)

- 15      3-カルボキシー-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]安息香酸

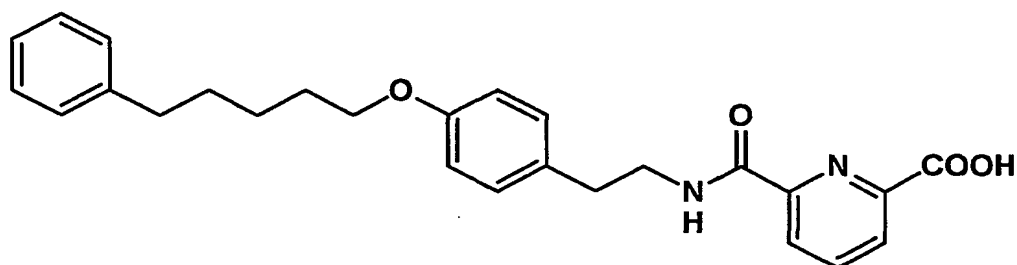


TLC : R f 0.79 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.45 (s, 2H), 8.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.57 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H)。

#### 実施例 17

6-〔2-〔4-〔5-フェニルペンチルオキシ〕フェニル〕エチルアミノカルボニル〕ピリジン-2-カルボン酸



4-クロロ-3-メトキシカルボニル安息香酸の代わりに、相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 15 → 実施例 16 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;  
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.22-12.92 (br, 1H), 9.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.27-8.14 (m,

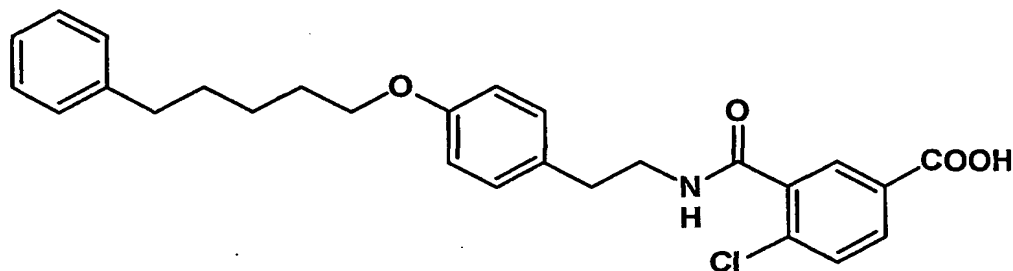
3H), 7.28-7.11 (m, 7H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.89 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.77-1.31 (m, 6H)。

#### 実施例 17 (1) および 17 (2)

- 5      6-エトキシカルボニルピリジン-2-カルボン酸の代わりに、相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 17 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 実施例 17 (1)

- 10      4-クロロ-3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]安息香酸

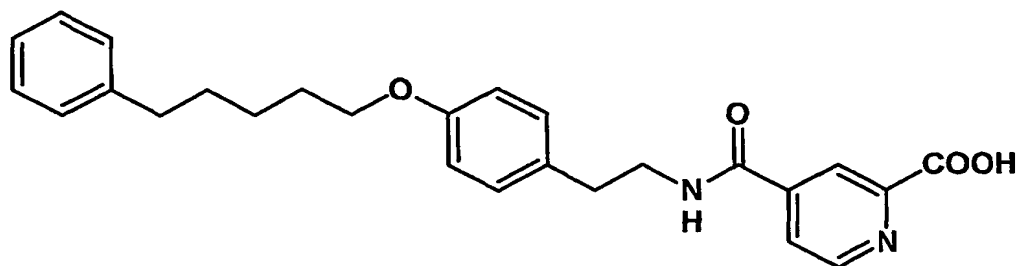


TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15      NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.57 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.27-7.12 (m, 7H), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.90 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.74 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.57 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H)。

#### 実施例 17 (2)

- 20      4-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]ピリジン-2-カルボン酸

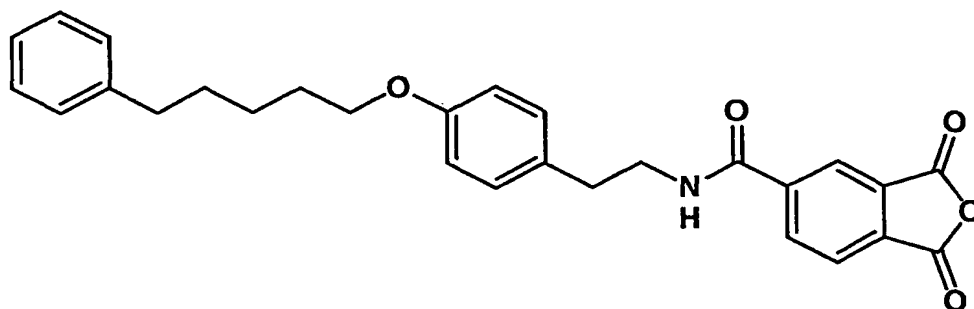


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 4.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H),  
 5 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H) 2.76 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

#### 実施例 18

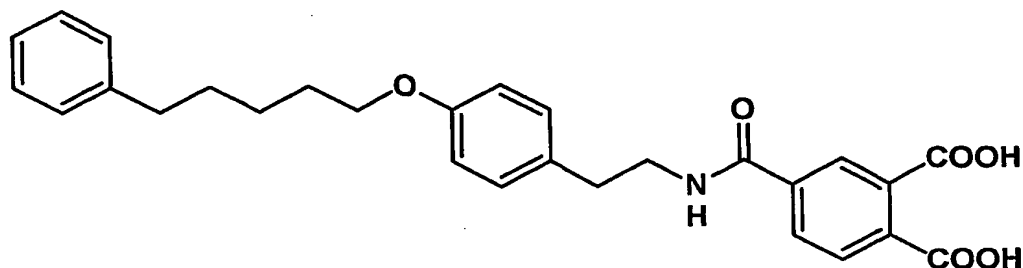
N- [2- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチル] -  
 10 1- (1, 3-ジオキソベンゾフラン-5-イル) カルボキサミド



参考例 3 で製造した化合物の代わりに、無水トリメリト酸クロライドを、  
 メチル 2-メトキシ-5-アミノベンゾエートの代わりに、4- (5-フェ  
 ニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミンを用いて、実施例 1 と同様  
 15 の操作をし、本発明化合物を得た。得られた化合物は、精製することなしに  
 次の反応に用いた。

実施例 19

2-カルボキシ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]安息香酸



5

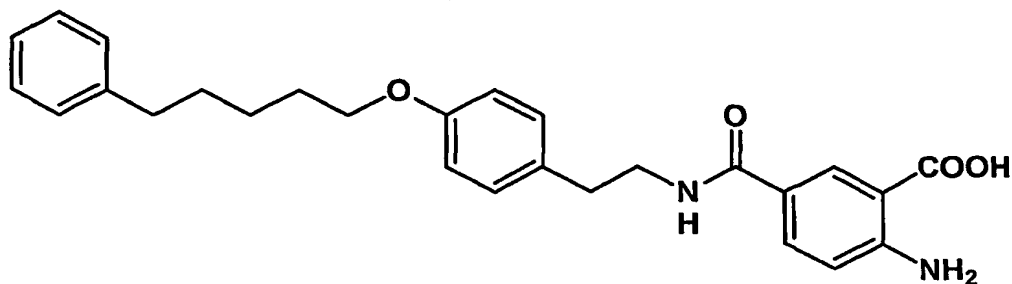
実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 18 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.09 (m, 7H), 6.83-6.78 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.74-1.55 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

15 実施例 20

2-アミノ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノカルボニル]安息香酸



実施例 4 (6) で製造した化合物の代わりに、実施例 16 (4) で製造した化合物を用いて、実施例 11 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

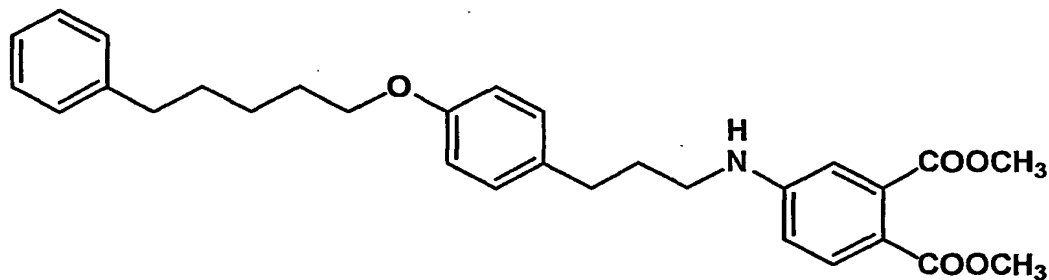
5 TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.26-8.22 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.27-7.08 (m, 7H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.74-1.55 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

10

#### 実施例 21

メチル 2-メトキシカルボニル-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]ベンゾエート



15 3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパナール (144 mg) のメタノール (5 ml) 溶液にメチル 2-メトキシカルボニル-4-アミノベンゾエート (331 mg)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム



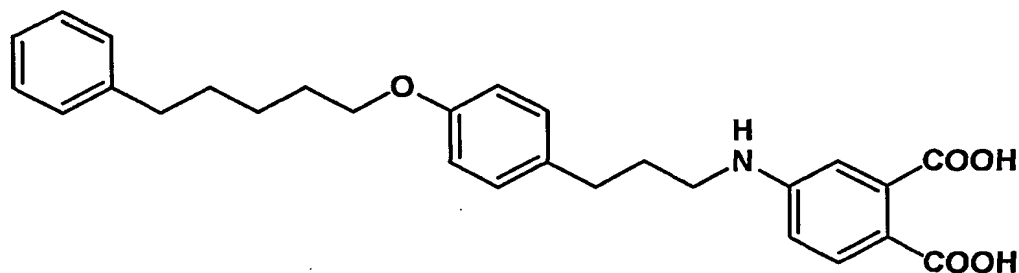
(29 mg) のメタノール (2 ml) 溶液、酢酸 (35  $\mu$ l) を順次加えた。  
 反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (200 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.06 (m, 7H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.55-6.50 (m, 2H), 4.14 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 4H), 1.96-1.64 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 2H)。

## 実施例 2 2

2-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]安息香酸



実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 2 1 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

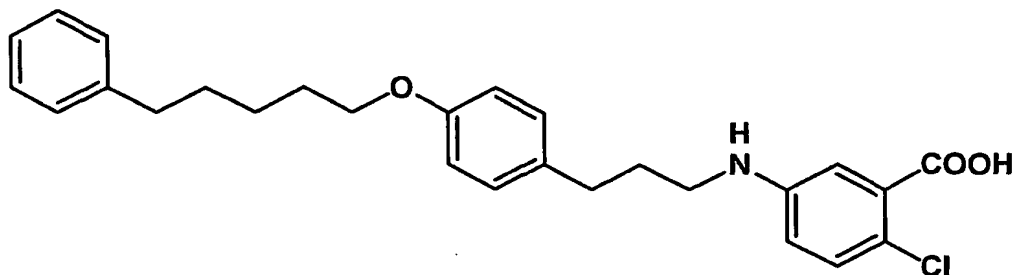
TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム：メタノール：酢酸=9：1：1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.70-12.10 (br, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28-7.06 (m, 7H), 6.82-6.78 (m, 2H), 6.55-6.52 (m, 3H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.06-2.98 (br,

2H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.82-1.55 (m, 6H), 1.45-1.34 (m, 2H)。

### 実施例 2 2 (1)

- 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)  
5 プロピルアミノ]安息香酸



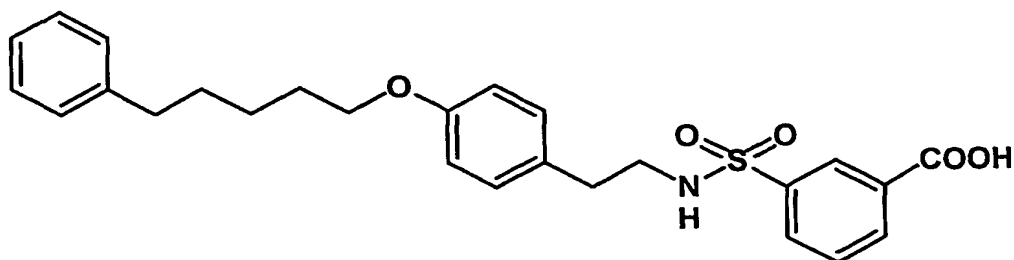
メチル 2-メトキシカルボニル-4-アミノベンゾエートの代わりに、  
メチル 2-クロロ-5-アミノベンゾエートを用いて、実施例 2 1→実施  
例 2 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.27-7.04 (m, 8H), 6.83-6.78 (m, 3H), 6.53 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.00-5.75 (br, 1H), 3.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.81-1.55 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

### 15 実施例 2 3

3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノ  
スルホン]安息香酸



2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミン (300mg) のジクロロメタン (5ml) 溶液に、3-(クロロスルホニル)安息香酸 (331mg)、トリエチルアミン (0.7ml) を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (186mg) を得た。

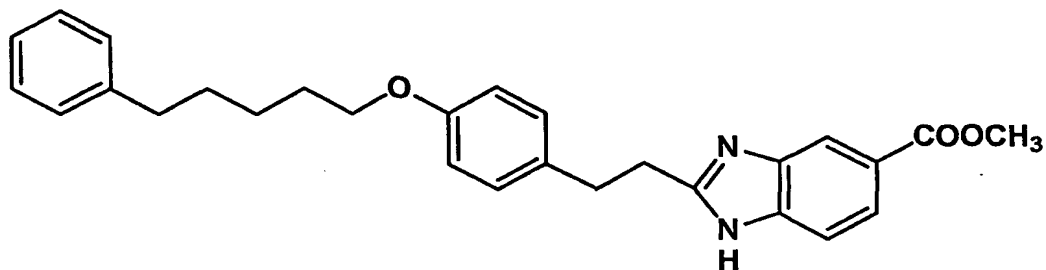
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.45 (s, 1H), 8.30 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.70-1.35 (m, 2H)。

15

#### 実施例 24

メチル 2-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチル]ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート

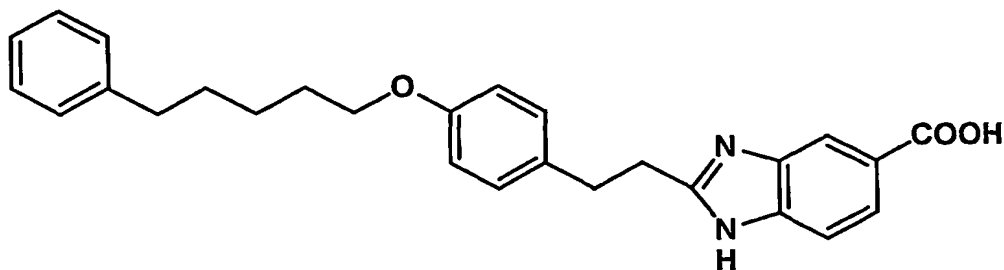


参考例 2 で製造した化合物 (150 mg) を用いて、参考例 3 と同様の操作をし、得られた参考例 3 で製造された化合物のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、メチル 3, 4-ジアミノベンゾエート (160 mg) とトリエチルアミン (0.34 ml) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣のトルエン (10 ml) 溶液に、p-トルエンスルホン酸 (50 mg) を加えた。反応混合物を一晩還流した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物 (99 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.24 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-1.59 (m, 6H)。

#### 実施例 25

2- [2- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチル] ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

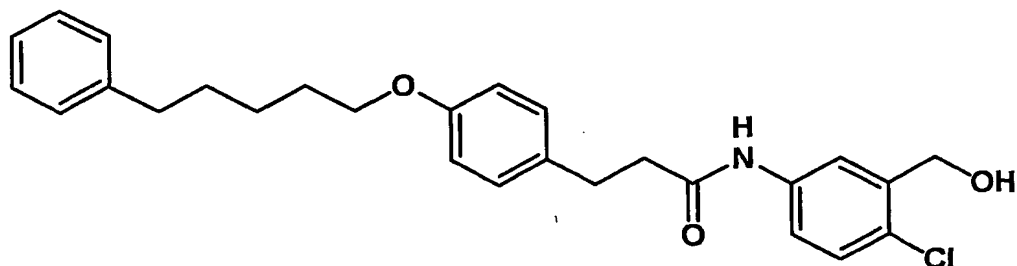


実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 2 4 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5     T L C : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
       NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 7H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H)。

#### 10    実施例 2 6

N- [4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル] -3-[4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル] プロパンアミド



- 15    実施例 2 (1) で製造した化合物 (245 mg) のテトラヒドロフラン (5 m l) 溶液に、 $-20^{\circ}\text{C}$  で、クロロ炭酸イソブチル (94 mg)、N-メチルモルホリン (54 mg) を加えた。反応混合物を  $-20 \sim 30^{\circ}\text{C}$  で攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

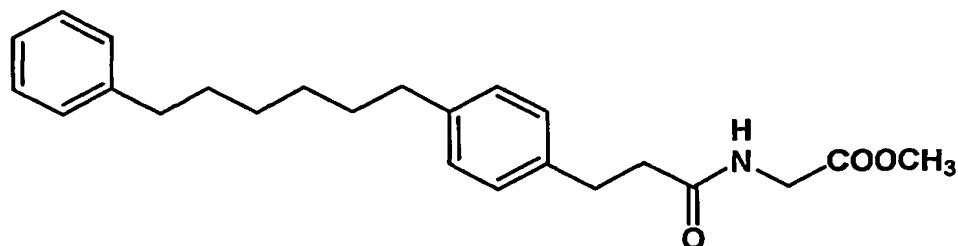
フィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）で精製し、混合酸無水物（２５  
０ｍｇ）を得た。のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液に、メチル ３，４－ジ  
アミノベンゾエート（１６０ｍｇ）とトリエチルアミン（０.３４ｍｌ）を加えた。  
反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣  
５ のトルエン（１０ｍｌ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸（５０ｍｇ）を加  
えた。反応混合物を一晩還流した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム  
水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液  
で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をジソ  
プロピルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物（９９ｍｇ）  
１０ を得た。得られた混合酸無水物（２５０ｍｇ）のジクロロメタン（５ｍｌ）  
溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（３０ｍｇ）とメタノール（０.１ｍｌ）を加  
えた。反応混合物を室温で、１時間攪拌した。反応混合物に１Ｎ塩酸を加え、  
酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン、イソ  
１５ プロピルアルコール、ヘキサンで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化  
合物（１２４ｍｇ）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.62（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）；

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 10.00 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.7, 9.0  
Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.40 (t,  
２０ J = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.6 Hz,  
2H), 2.65-2.50 (m, 4H), 1.80-1.55 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 2H)。

#### 実施例 27.

メチル ２－〔３－（４－（６－フェニルヘキシル）フェニル）プロパノ  
２５ イルアミノ〕アセテート



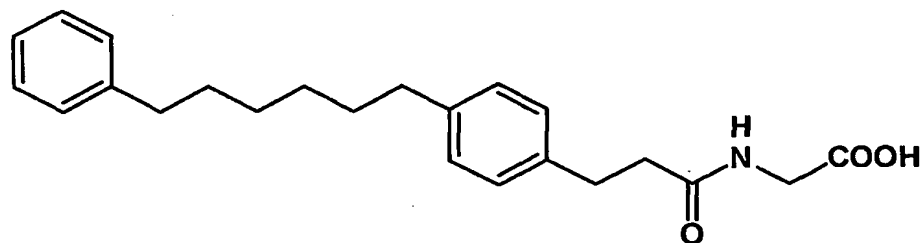
参考例 2 で製造した化合物の代わりに、3-〔4-（6-フェニルヘキシル）フェニル〕プロパン酸とグリシンメチルエステル・塩酸塩を用いて、参考例 3 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.31-7.05 (m, 9H), 5.95-5.84 (br, 1H), 4.03 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 6H), 1.69-1.59 (br, 4H), 1.44-1.26 (m, 4H)。

#### 実施例 28

2-〔3-（4-（6-フェニルヘキシル）フェニル）プロパノイルアミノ〕酢酸



実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 27 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.10 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

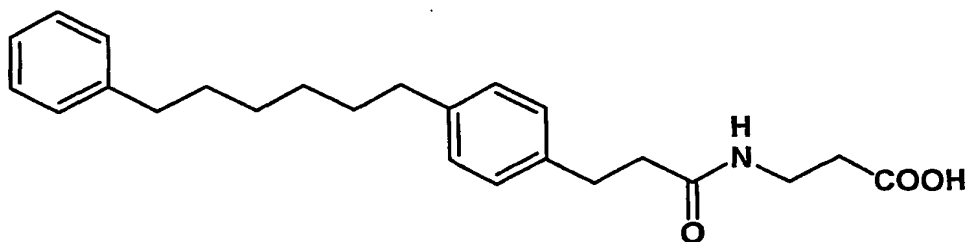
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.05 (m, 9H), 6.17-6.07 (br, 1H), 4.03 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.62-2.51 (m, 6H), 1.70-1.49 (br, 4H) 1.44-1.26 (m, 4H)。

#### 実施例 28 (1) ~ 28 (12)

- 5 参考例 2 で製造した化合物の代わりに、3-[4-(6-フェニルヘキシル)フェニル]プロパン酸の代わりに、相当するカルボン酸誘導体とグリシンメチルエステル・塩酸塩の代わりに相当するアミン誘導体を用いて、実施例 27 → 実施例 28 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

#### 10 実施例 28 (1)

3-[3-(4-(6-フェニルヘキシル)フェニル)プロパノイルアミノ]プロパン酸



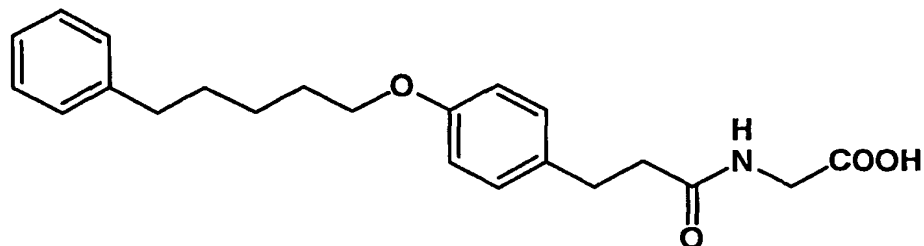
TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.07 (m, 9H), 6.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.62-2.41 (m, 8H), 1.68-1.51 (m, 4H) 1.38-1.26 (m, 4H)。

#### 実施例 28 (2)

- 20 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]酢酸



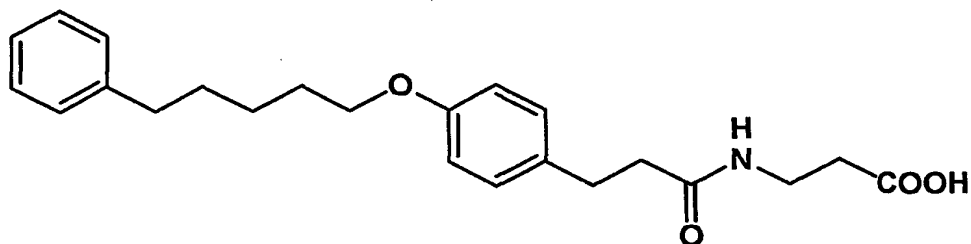


TLC : R f 0.10 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.05 (m, 7H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.14 (t, J = 5.4 Hz, 1H),  
 4.02 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67-2.49  
 5 (m, 4H), 1.86-1.40 (m, 6H)。

#### 実施例 28 (3)

3- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイル  
 ルアミノ] プロパン酸



10

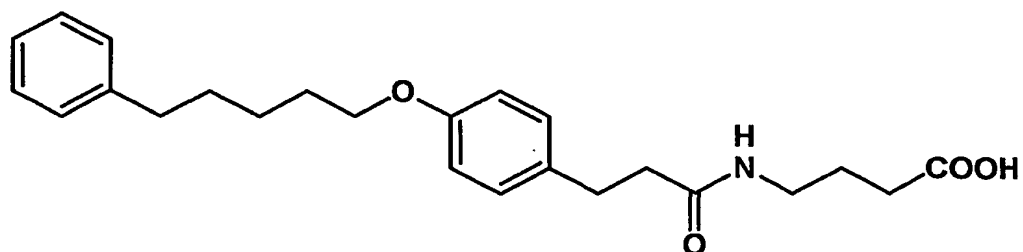
TLC : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.03 (m, 7H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H),  
 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6  
 Hz, 2H), 2.54-2.39 (m, 4H), 1.86-1.40 (m, 6H)。

15

#### 実施例 28 (4)

4- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイル  
 ルアミノ] ブタン酸

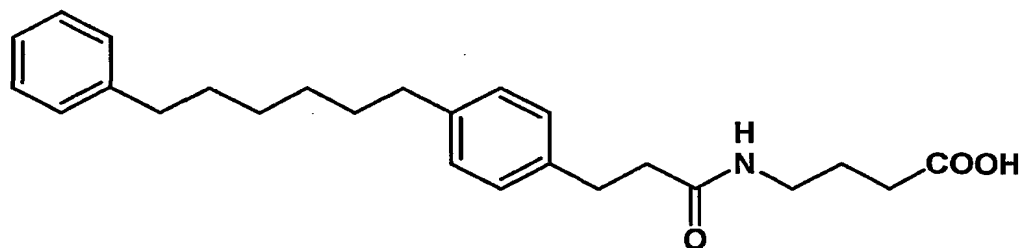


T L C : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.05 (m, 7H), 6.83-6.76 (m, 2H), 5.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H),  
 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6  
 5 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86-1.41 (m, 8H)。

#### 実施例 28 (5)

4 - [ 3 - ( 4 - ( 6 - フェニルヘキシル ) フェニル ) プロパノイルアミ  
 ノ ] ブタン酸



10

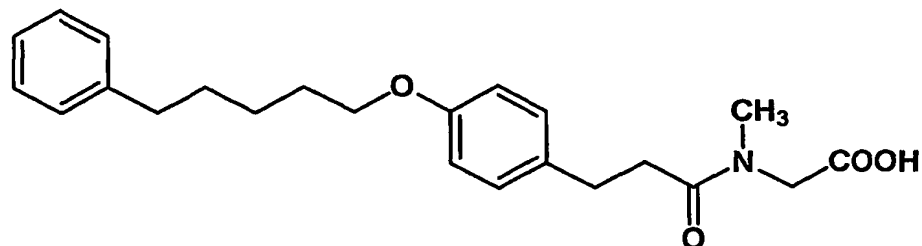
T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-6.98 (m, 9H), 5.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H) 3.31-3.22 (m, 2H),  
 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62-2.42 (m, 6H), 2.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.81-1.51 (m,  
 6H), 1.42-1.26 (m, 4H)。

15

#### 実施例 28 (6)

2 - [ N - メチルー 3 - ( 4 - ( 5 - フェニルペンチルオキシ ) フェニル )  
 プロパノイルアミノ ] 酢酸



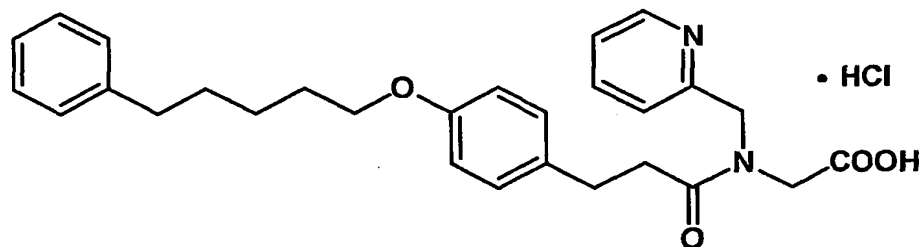
TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.31-7.10 (m, 7H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.14-3.89 (m, 4H), 3.02-2.87 (m, 5H), 2.69-2.49 (m, 4H), 1.87-1.42 (m, 6H)。

5

#### 実施例 28 (7)

2-[N-(ピリジン-2-イル)メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]酢酸・塩酸塩



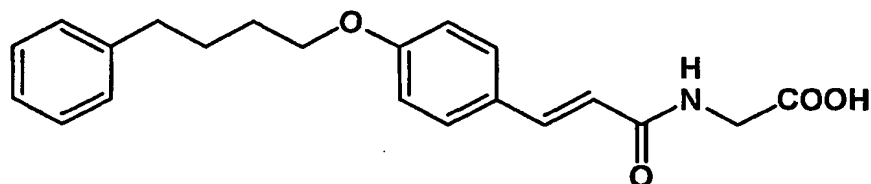
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.75-8.64 (m, 1H), 8.41-8.33 and 8.13-8.05 (m, 1H), 7.83-7.77 and 7.61-7.55 (m, 2H), 7.29-7.01 (m, 7H), 6.80-6.72 (m, 2H), 4.87 and 4.80 (m, 2H), 4.35 and 4.02 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 2.74-2.53 (m, 6H), 1.77-1.23 (m, 6H)。

15

#### 実施例 28 (8)

2-[3-(4-(4-フェニルブトキシ)フェニル)-2-プロペノイルアミノ]酢酸

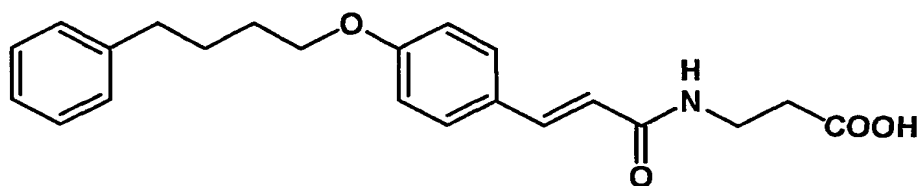


T L C : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.30 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 7.35-7.14 (m, 5H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.56 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.87 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H)。

#### 実施例 28 (9)

3 - [ 3 - ( 4 - ( 4 - フェニルブトキシ ) フェニル ) - 2 - プロペノイ  
ルアミノ ] プロパン酸

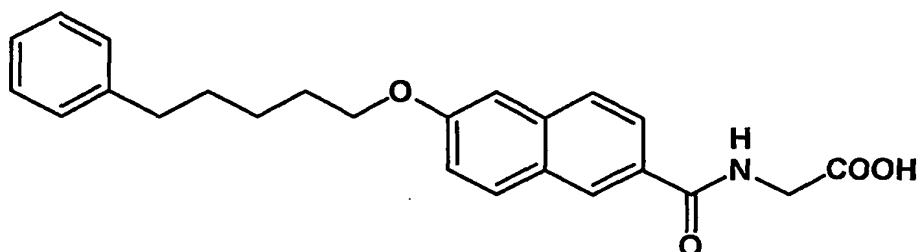


T L C : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  7.57 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.35-7.10 (m, 5H), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.24 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.35-6.20 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 4H)。

#### 実施例 28 (10)

2 - [ ( 6 - ( 5 - フェニルペンチルオキシ ) ナフタレン - 2 - イル ) カ  
ルボニルアミノ ] 酢酸

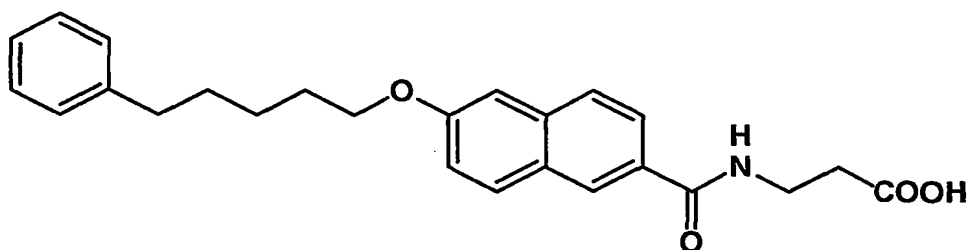


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.58 (s, 1H), 8.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.15 (s, 6H), 4.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H)。

#### 実施例 28 (11)

3-[(6-(5-フェニルペンチルオキシ)ナフタレン-2-イル)カルボニルアミノ]プロパン酸

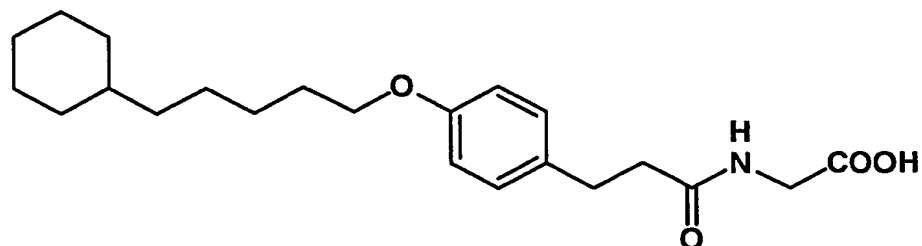


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.22 (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 6H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H)。

#### 実施例 28 (12)

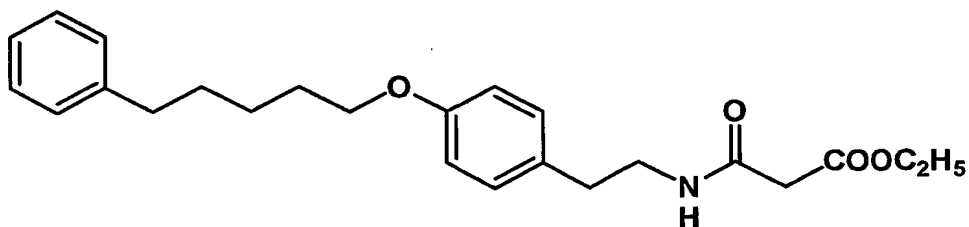
2- [3- (4- (5-シクロヘキシルペンチルオキシ) フェニル) プロ  
パノイルアミノ] 酢酸



- 5     T L C : R f 0.11 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
       NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.11 (t, J =  
       5.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H),  
       2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.83-1.67 (m, 7H), 1.48-1.09 (m, 10H), 0.93-0.78 (m, 2H)。

#### 10    実施例 29

      エチル 2- [N- [2- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニ  
       ル) エチル] カルバモイル] アセテート



- 参考例 3 の代わりにエチル 3-クロロ-3-オキソプロピオネートと 2  
       15    - [4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル] エチルアミンを用いて、  
       実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

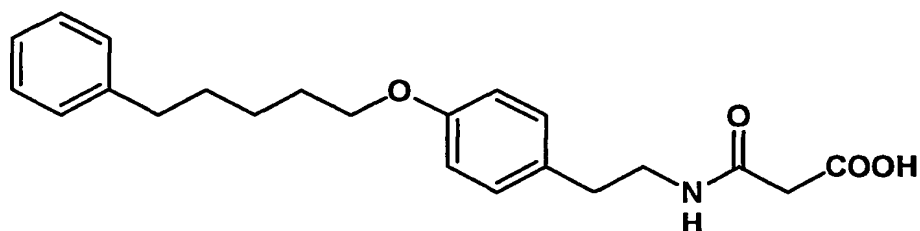
      T L C : R f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

      NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.07 (m, 8H), 6.86-6.79 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H),

3.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88-1.42 (m, 6H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 30

- 5      2 - [N - [2 - (4 - (5 - フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチル] カルバモイル] 酢酸



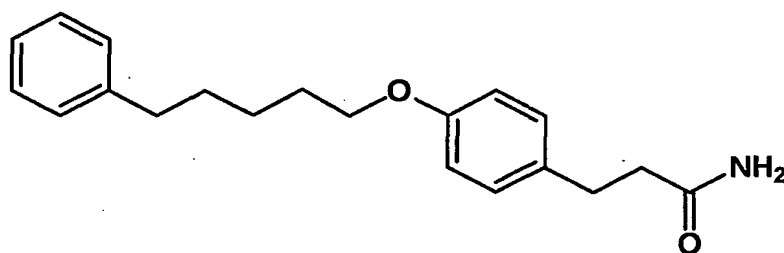
実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 29 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.05 (m, 7H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.47-6.35 (br, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88-1.42 (m, 6H)。

### 参考例 4

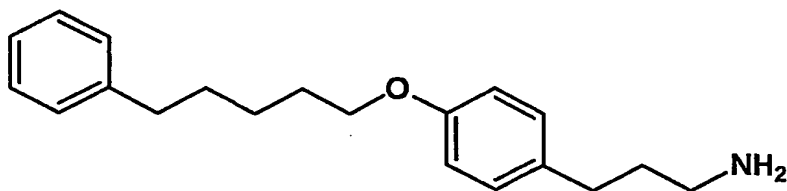
- 3 - [4 - (5 - フェニルペンチルオキシ) フェニル] プロパナミド



- 参考例 2 で製造した化合物 (1 g) のジクロロメタン (6 m l) 溶液に、オキサリルクロライド (0.308 m l) とジメチルホルムアミド (1 滴) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酸クロライドを得た。28%アンモニア水溶液 (2 m l) のテトラヒドロフラン (4 m l) 溶液に、0℃で酸クロライドのテトラヒドロフラン (3 m l) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 40 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物 (805 m g) を得た。
- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-7.24 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 5.27 (brs, 2H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)。

15 参考例 5

3- [4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル] プロピルアミン

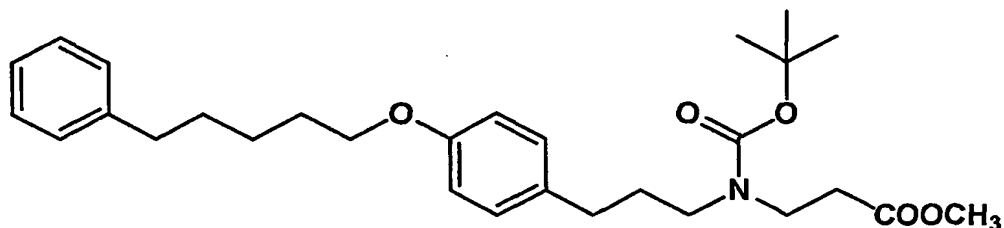


- 水素化リチウムアルミニウム (146 m g) のテトラヒドロフラン (3 m l) 懸濁液に参考例 4 で製造した化合物を加えた。反応混合物を 1 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (150 μ l)、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (150 μ l)、水 (450 μ l) を順次加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物 (713 m g) を得た。
- 20



参考例 6

メチル 3- [N- (t-ブトキシカルボニル) - 3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] プロパノエート



5

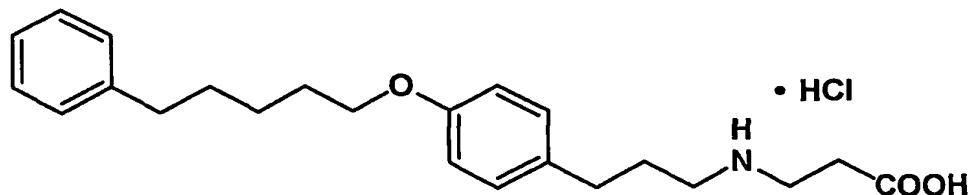
参考例 5 で製造した化合物 (357 mg) のメタノール (1.2 ml) 溶液に、メチル アクリレート (108  $\mu$ l) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン (4 ml)、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (262 mg) およびトリエチルアミン (167  $\mu$ l) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1) によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (340 mg) を得た。 s

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.30-7.24 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.46 (br, 2H), 3.21 (br, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60-2.48 (m, 4H), 1.86-1.68 (m, 6H), 1.54-1.44 (m, 11H)。

20 実施例 3.1

3- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] プロパン酸・塩酸塩



- 参考例 6 で製造した化合物 (335 mg) のメタノール (4 ml) とテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 2 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル (2 ml) に溶解し、4 N 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。析出した固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、
- 10 以下の物性値を有する本発明化合物 (262 mg) を得た。

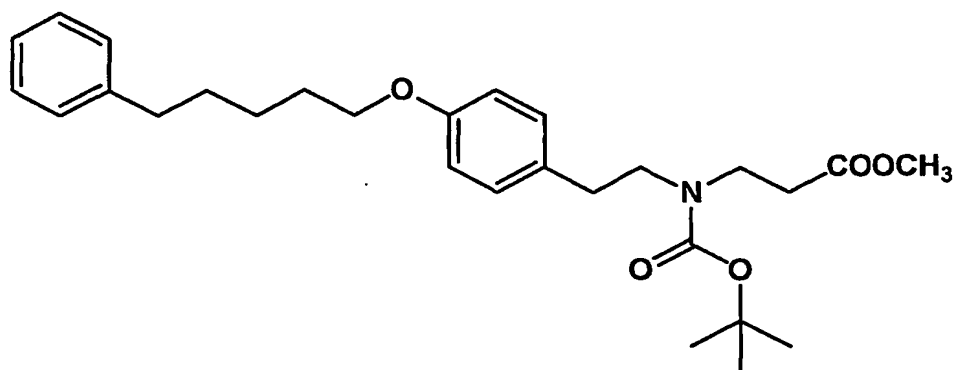
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (ブタノール : 酢酸 : 水 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.70 (brs, 2H), 7.30-7.08 (m, 7H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 6H), 1.90-1.58 (m, 6H), 1.40 (m, 2H)。

15

#### 参考例 7

メチル 3 - [N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - (4 - (5 - フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミノ] プロパノエート

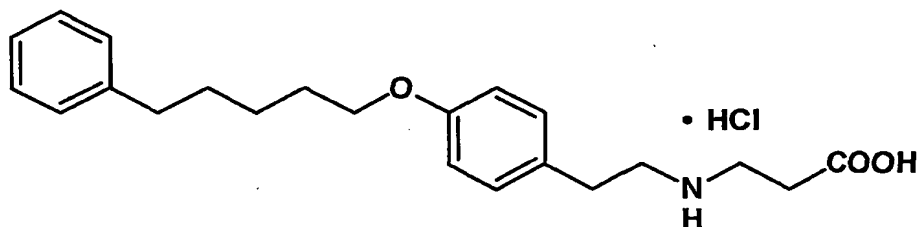


参考例 5 で製造した化合物の代わりに、2-〔4-（5-フェニルペンチルオキシ）フェニル〕エチルアミンを用いて、参考例 6 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

5     T L C : R f 0.36 (ヘキサン：酢酸エチル＝3：1)。

### 実施例 3 2

3-〔2-（4-（5-フェニルペンチルオキシ）フェニル）エチルアミノ  
ノ〕プロパン酸・塩酸塩



10

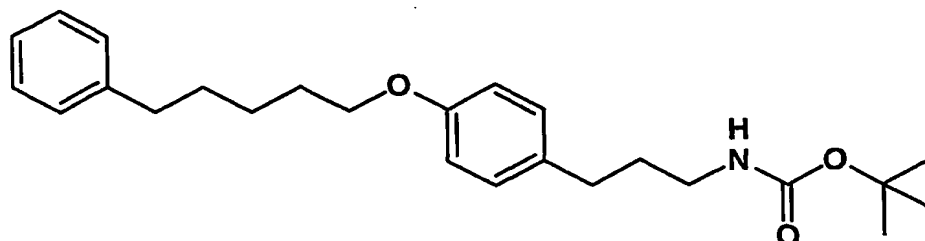
参考例 7 で製造した化合物を用いて、実施例 3 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.40 (ブタノール：酢酸：水＝8：1：1)；

15     NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.80 (brs, 2H), 7.30-7.12 (m, 7H), 6.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H),  
3.91 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.14-3.06 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.67 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.58  
(t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.76-1.56 (m, 4H), 1.42 (m, 2H)。

参考例 8

N- (t-ブトキシカルボニル) - 3 - [4 - (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル] プロピルアミン



5

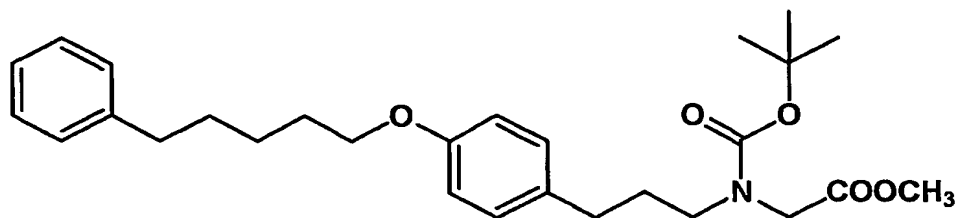
参考例 5 で製造した化合物 (357 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、ジ-t-ブチルジカーボネート (262 mg) およびトリエチルアミン (167  $\mu$ l) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗  
10 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) によって精製  
し、以下の物性値を有する標題化合物 (410 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.30-7.24 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 6.80 (m,  
15 2H), 4.50 (br, 1H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H),  
2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85-1.64 (m, 6H), 1.54-1.44 (m, 11H)。

参考例 9

メチル 2 - [N- (t-ブトキシカルボニル) - 3 - (4 - (5-フェ  
20 ニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] アセテート



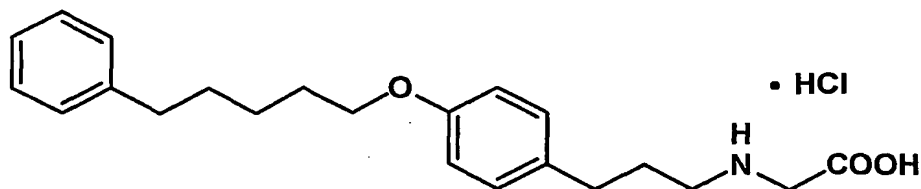
参考例 8 で製造した化合物 (397 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、0℃で 1.0 M リチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液 (1.1 ml) を加えた。0℃で反応混合物を 15 分間攪拌し、メチル 2-  
5 ブロモアセテート (99 μl) を加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

10

### 実施例 33

2- [N- (t-ブトキシカルボニル) -3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 酢酸・塩酸塩



15 参考例 9 で製造した化合物を用いて、実施例 31 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

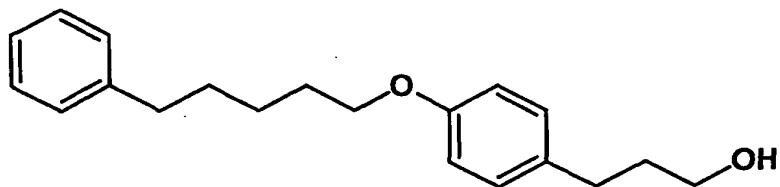
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (ブタノール : 酢酸 : 水 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.00 (brs, 2H), 7.84 (brs, 1H), 7.30-7.06 (m, 7H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.62-2.50 (m,

4H), 1.92-1.56 (m, 6H), 1.42 (m, 2H)。

### 参考例 10

3- [4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル] プロパノール



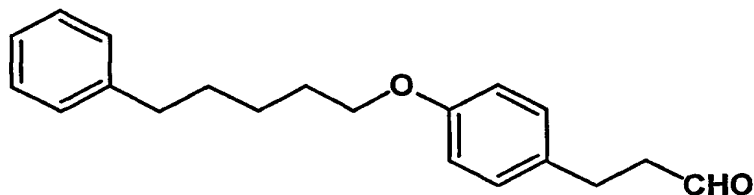
5

参考例 2 で製造した化合物を用いて、参考例 5 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) 。

### 10 参考例 11

3- [4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル] プロパナール



参考例 10 で製造した化合物 (597mg) の酢酸エチル (10ml) 溶液に、2, 2, 6, 6-テトラメチルー1-ピペリジニルオキシ・フリーラ  
 15 ジカル (3.1mg) と臭化カリウム (24mg) を加え、-5℃で炭酸水素ナ  
 トリウム (300mg) の2M次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (1ml) と水  
 (5ml) 溶液を滴下した。反応混合物を30分間攪拌した。有機層を分離  
 し、10%亜硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄  
 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合

物 (592 mg) を得た。

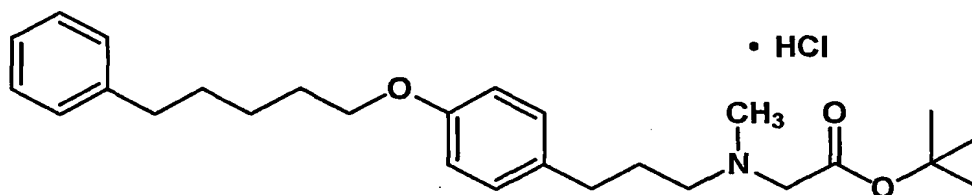
TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.81 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.06 (m, 7H), 6.81 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 4H), 1.84-1.42 (m, 6H)。

5

#### 実施例 34

t-ブチル 2-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]アセテート・塩酸塩



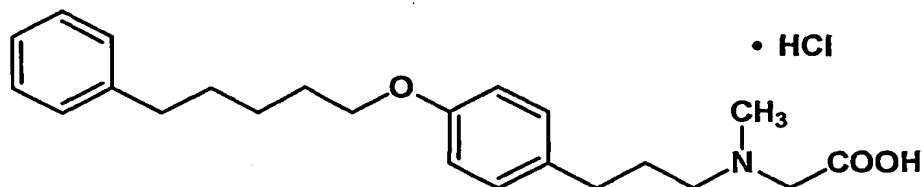
- 10 参考例 11 で製造した化合物 (296 mg) と t-ブチル サルコシネート・塩酸塩のメタノール (5 ml) 溶液に、0℃でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (63 mg) を加えた。反応混合物を同温度で 1 時間攪拌した。さらに、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル (10 ml) で溶解し、1 N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.1 ml) を加えた。析出した固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (368 mg) を得た。

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.14 (brs, 1H), 7.28-7.08 (m, 7H), 6.83 (m, 2H), 4.06 (brs, 2H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.05 (br, 2H), 2.78 (brs, 3H), 2.60-2.52 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 11H)。

実施例 3 5

2- [N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 酢酸・塩酸塩



- 5 実施例 3 4 で製造した化合物 (356 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (2 ml) で溶解し、4 N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.5 ml) を加え、濃縮した。得られた残渣をメタノール/酢酸エチルで再結晶化し、以下の物性値を有する本
- 10 発明化合物 (270 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (ブタノール : 酢酸 : 水 = 8 : 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.30-7.09 (m, 7H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.62-2.50 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 4H), 1.42 (m, 2H)。

15

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- |    |   |             |
|----|---|-------------|
| 20 | ・ 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸 | ..... 5.0 g |
|    | ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)                            | ..... 0.2 g |
|    | ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)                                  | ..... 0.1 g |
|    | ・ 微結晶セルロース  | ..... 4.7 g |



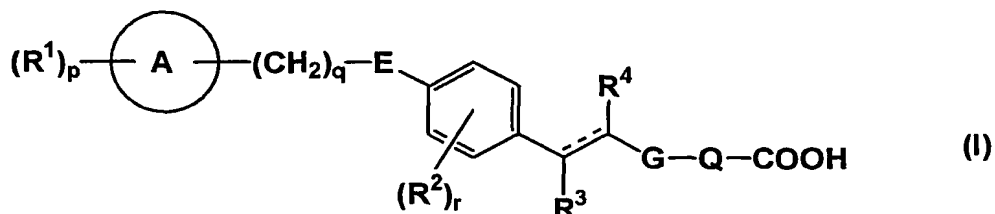
製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- ・ 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸 ..... 2.0 g
- ・ マンニトール ..... 20 g
- ・ 蒸留水 ..... 500 ml

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



5 [式中、

$R^1$ は、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基を表わし、

A環は、C 5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わし、

10 Eは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NR}^6-$ を表わし（基中、 $R^6$ は、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わす。）

$R^2$ は、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基を表わし、

$R^3$ は、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わし、

15  $R^4$ は、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わすか、

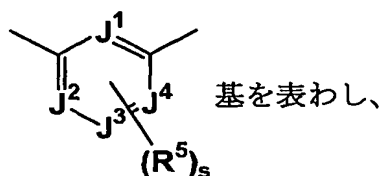
$R^2$ と $R^4$ は、一緒になって、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表わし、

Gは、 $-\text{CONR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^7-$ または $-\text{NR}^7\text{CH}_2-$ を表わし（基中、 $R^7$ は、水素原子、C

20 1～8アルキル基、C y c 1またはC y c 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、C y c 1は、C 5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の

単環ヘテロ環を表わす。)、

Qは、C 1～4アルキレン基または



J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup>、J<sup>3</sup>およびJ<sup>4</sup>は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表

5 わし(ただし、窒素原子は2個以下である。)、

R<sup>5</sup>は、

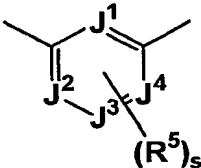
- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) ニトロ基、
- 10 (4) シアノ基、
- (5) トリフルオロメチル基、
- (6) トリフルオロメトキシ基
- (7) フェニル基、
- (8) テトラゾリル基
- 15 (9) -OR<sup>9</sup>基、
- (10) -SR<sup>10</sup>基
- (11) -COOR<sup>11</sup>基
- (12) -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>基、
- (13) -CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>基、
- 20 (14) -SO<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>基、
- (15) -NR<sup>18</sup>COR<sup>19</sup>基、
- (16) -NR<sup>20</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>基、
- (17) -SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>基、または
- (18) -OP(O)(OR<sup>23</sup>)<sub>2</sub>基を表わし

(基中、 $R^9 \sim R^{18}$ 、 $R^{20}$ および $R^{23}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C 1～8アルキル基、C y c 2またはC y c 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、

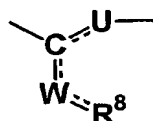
- 5  $R^{12}$ と $R^{13}$ 、 $R^{14}$ と $R^{15}$ 、 $R^{16}$ と $R^{17}$ は、それらが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環（このヘテロ環は、C 1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。）を表わし、  
 $R^{19}$ および $R^{21}$ は、それぞれ独立して、C 1～8アルキル基、C y c 2またはC y c 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

- 10  $R^{22}$ は、水酸基、C 1～8アルキル基、C y c 2またはC y c 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

C y c 2は、C 5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わす。）、

- 15 ただし、Qが  基を表わし、かつ $J^2$ が $R^5$ 基によって置換された

炭素原子を表わすとき、Gは、



を表わしてもよく

(基中、Uは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表わし、

Wは、炭素原子または窒素原子を表わし、

$R^8$ と $J^2$ に結合した $R^5$ が一緒になって、単結合、炭素原子、または窒素原子

- 20 を表わす。）、

pは、0または1～5の整数を表わし、

qは、4～6の整数を表わし、

rは、0または1～4の整数を表わし、

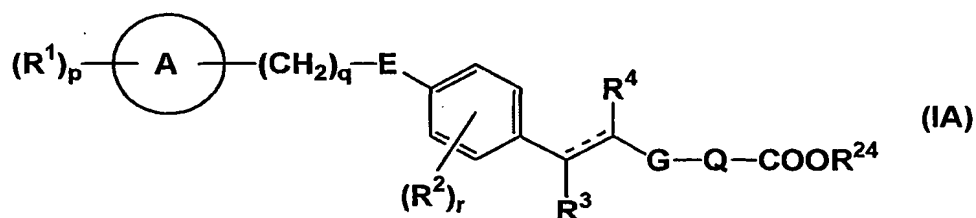
s は、0 または 1 ～ 4 の整数を表わし、

≡ は、一重結合または二重結合を表わす。]

で示されるカルボン酸誘導体化合物、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩を有効成分とする EDG-1 アゴニスト。

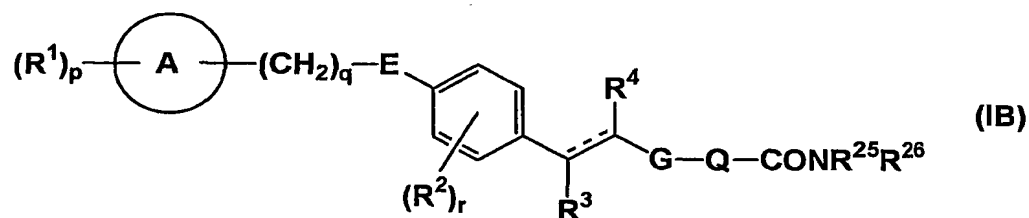
5

2. プロドラッグ体が、一般式 (IA)



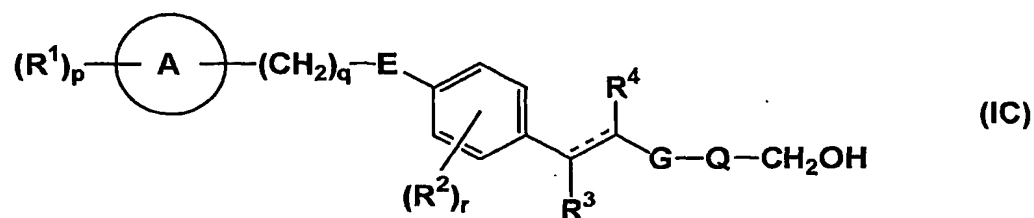
(式中、R<sup>24</sup>は(1) C 1 ～ 8 アルキル基、または(2) 1 ～ 2 個の水酸基またはアミノ基によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わし、その他の記号は  
10 請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物である請求の範囲 1 記載の EDG-1 アゴニスト。

3. プロドラッグ体が、一般式 (IB)



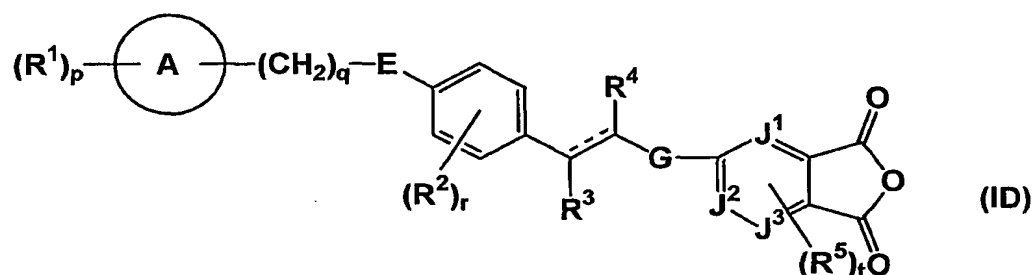
15 (式中、R<sup>25</sup>およびR<sup>26</sup>は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2) C 1 ～ 8 アルキル基または(3) 1 ～ 2 個の水酸基またはアミノ基によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わし、その他の記号は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物である請求の範囲 1 記載の EDG-1 アゴニスト。

## 4. プロドラッグ体が、一般式 (IC)



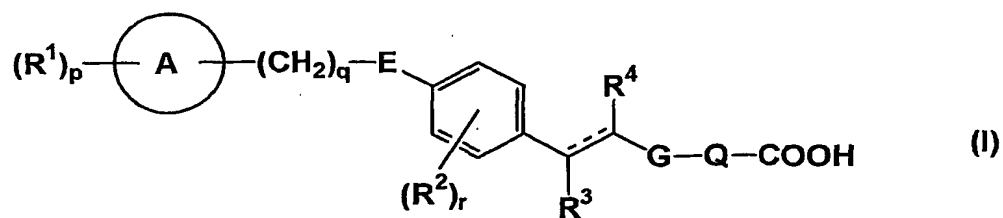
(式中、すべての記号は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物である請求の範囲 1 記載の EDG-1 アゴニスト。

## 5. プロドラッグ体が、一般式 (ID)



(式中、t は 0 または 1 ~ 3 の整数を表わし、その他の記号は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物である請求の範囲 1 記載の EDG-1 アゴニスト。

## 6. 一般式 (I)



[式中、

$R^1$ は、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基を表わし、

A環は、C 5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わし、

Eは、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^6-$ を表わし（基中、 $R^6$ は、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わす。）

$R^2$ は、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、またはニトロ基、トリフルオロメチル基を表わし、

10  $R^3$ は、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わし、

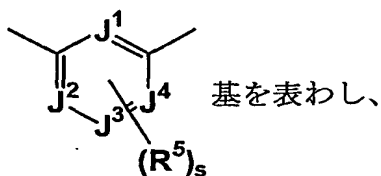
$R^4$ は、水素原子またはC 1～8アルキル基を表わすか、

$R^2$ と $R^4$ は、一緒になって、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表わし、

Gは、 $-CONR^7-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、

15  $-CH_2NR^7-$ または $-NR^7CH_2-$ を表わし（基中、 $R^7$ は、水素原子、C 1～8アルキル基、Cyc 1またはCyc 1によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、Cyc 1は、C 5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わす。）

20 Qは、C 1～4アルキレン基または



$J^1$ 、 $J^2$ 、 $J^3$ および $J^4$ は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表わし（ただし、窒素原子は2個以下である。）

$R^5$ は、

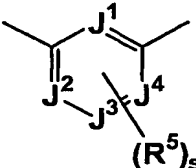
- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) ニトロ基、
- (4) シアノ基、
- 5 (5) トリフルオロメチル基、
- (6) トリフルオロメトキシ基
- (7) フェニル基、
- (8) テトラゾリル基
- (9)  $-OR^9$ 基、
- 10 (10)  $-SR^{10}$ 基
- (11)  $-COOR^{11}$ 基
- (12)  $-NR^{12}R^{13}$ 基、
- (13)  $-CONR^{14}R^{15}$ 基、
- (14)  $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 基、
- 15 (15)  $-NR^{18}COR^{19}$ 基、
- (16)  $-NR^{20}SO_2R^{21}$ 基、
- (17)  $-SO_2R^{22}$ 基、または
- (18)  $-OP(O)(OR^{23})_2$ 基を表わし
- (基中、 $R^9 \sim R^{18}$ 、 $R^{20}$ および $R^{23}$ は、それぞれ独立して、水素原子、C
- 20 1～8アルキル基、Cyc 2またはCyc 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、
- $R^{12}$ と $R^{13}$ 、 $R^{14}$ と $R^{15}$ 、 $R^{16}$ と $R^{17}$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環（このヘテロ環は、C 1～8アルキル
- 25 基、水酸基、アミノ基によって置換されていてもよい。）を表わし、
- $R^{19}$ および $R^{21}$ は、それぞれ独立して、C 1～8アルキル基、Cyc 2また



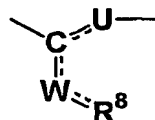
はC y c 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R<sup>22</sup>は、水酸基、C 1～8アルキル基、C y c 2またはC y c 2によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

C y c 2は、C 5～7の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表わす。）、

ただし、Qが  基を表わし、かつJ<sup>2</sup>がR<sup>5</sup>基によって置換された

炭素原子を表わすとき、Gは、



を表わしてもよく

(基中、Uは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子を表わし、

10 Wは、炭素原子または窒素原子を表わし、

R<sup>8</sup>とJ<sup>2</sup>に結合したR<sup>5</sup>が一緒になって、単結合、炭素原子、または窒素原子を表わす。）、

pは、0または1～5の整数を表わし、

qは、4～6の整数を表わし、

15 rは、0または1～4の整数を表わし、

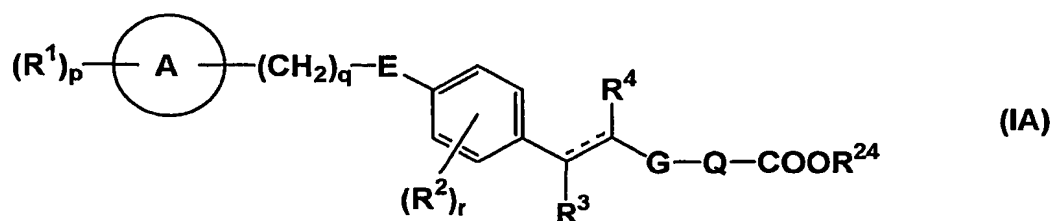
sは、0または1～4の整数を表わし、

—は、一重結合または二重結合を表わす。]

で示されるカルボン酸誘導体化合物、それらのプロドラック体またはそれらの非毒性塩。

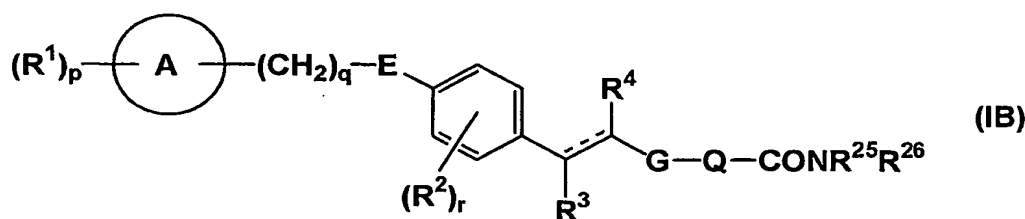
20

7. 一般式 (IA)



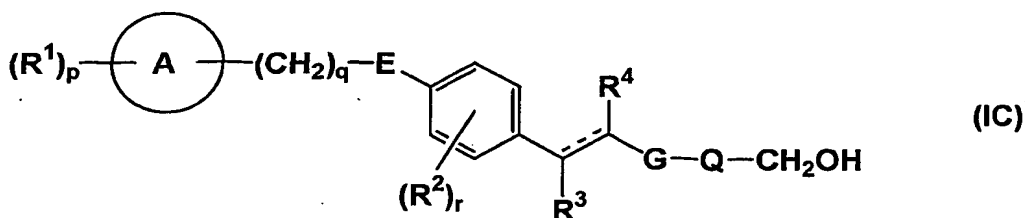
- (式中、 $R^{24}$ は(1) C 1～8 アルキル基、または(2) 1～2 個の水酸基またはアミノ基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし、その他の記号は請求の範囲 6 の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物である請求の
- 5 範囲 6 記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体。

8. 一般式 (IB)



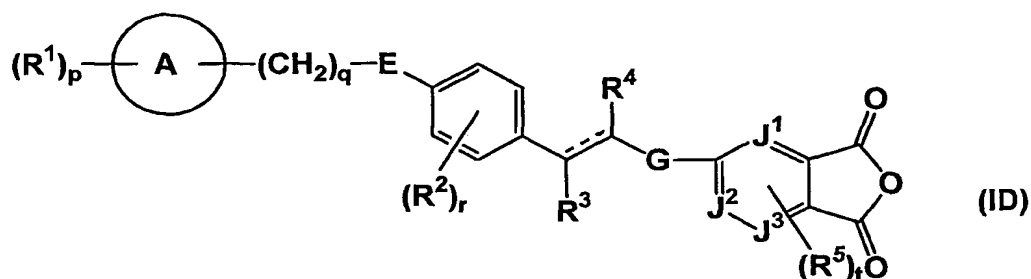
- (式中、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、それぞれ独立して、(1)水素原子、(2) C 1～8
- 10 アルキル基、または(3) 1～2 個の水酸基またはアミノ基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし、その他の記号は請求の範囲 6 の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物である請求の範囲 6 記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体。

15 9. 一般式 (IC)



(式中、すべての記号は請求の範囲 6 の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物である請求の範囲 6 記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体。

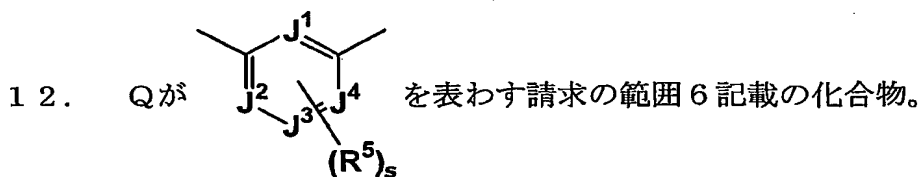
5 10. 一般式 (ID)



(式中、t は 0 または 1 ~ 3 の整数を表わし、他の記号は請求の範囲 6 の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物である請求の範囲 6 記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体。

10

11. Q が C 1 ~ 4 アルキル基を表わす請求の範囲 6 記載の化合物。



15 13. 化合物が

- (1) 2- [3- (4- (6-フェニルヘキシル) フェニル) プロパノイルアミノ] 酢酸、
- (2) 3- [3- (4- (6-フェニルヘキシル) フェニル) プロパノイルアミノ] プロパン酸、

- (3) 2- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 酢酸、
- (4) 3- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] プロパン酸、
- 5 (5) 4- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] ブタン酸、
- (6) 4- [3- (4- (6-フェニルヘキシル) フェニル) プロパノイルアミノ] ブタン酸、
- (7) 2- [N-メチル-3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 酢酸、
- 10 (8) 2- [N- (ピリジン-2-イル) メチル-3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 酢酸、
- (9) 2- [3- (4- (4-フェニルブトキシ) フェニル) -2-プロペノイルアミノ] 酢酸、
- 15 (10) 3- [3- (4- (4-フェニルブトキシ) フェニル) -2-プロペノイルアミノ] プロパン酸、
- (11) 2- [ (6- (5-フェニルペンチルオキシ) ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ] 酢酸、
- (12) 3- [ (6- (5-フェニルペンチルオキシ) ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ] プロパン酸、
- 20 (13) 2- [3- (4- (5-シクロヘキシルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 酢酸、
- (14) 2- [N- [2- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチル] カルバモイル] 酢酸、
- 25 (15) 3- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] プロパン酸、

- (16) 3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノ]プロパン酸、
- (17) 2-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、または
- 5 (18) 2-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩である請求の範囲11記載の化合物。

#### 14. 化合物が

- 10 (1) 2-メトキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、
- (2) 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、
- (3) 2-ブロモ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、
- 15 (4) 2-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、
- (5) 3-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、
- 20 (6) 2-メチルチオ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、
- (7) 3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、
- (8) 3-[N-(ピリジン-2-イル)メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、
- 25 (9) 3-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、

- ル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (10) 2-(モルホリン-4-イル)-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (11) 2-(ピロリジン-1-イル)-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 5 (12) 6-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] ピリジン-2-カルボン酸、
- (13) 2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] ピリジン-4-カルボン酸、
- 10 (14) 4-クロロ-3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (15) 4-メトキシ-3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (16) 2-ヒドロキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 15 (17) 2-メチル-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (18) 2-フルオロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 20 (19) 2-クロロ-3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (20) 2-ニトロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (21) 2-(N, N-ジエチルアミノ)-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 25 (22) 2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-5-[3-(4-(5

- ーフェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (23) 2-(N-アセチルアミノ)-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (24) 2-(N, N-ジメチルアミノ)-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 5 (25) 4-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] ピリジン-2-カルボン酸、
- (26) 2-クロロ-5-[3-(2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 10 (27) 2-クロロ-5-[3-(2-メチル-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (28) メチル 2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (29) 2-カルボキシ-5-[3-(2-メチル-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 15 (30) 2-カルボキシ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (31) 2-カルボキシ-5-[3-(2-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 20 (32) 2-カルボキシ-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (33) 2-クロロ-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (34) 2-カルボキシ-5-[3-(4-(4-フェニルブチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 25 (35) 2-カルボキシ-5-[3-(4-(6-フェニルヘキシルオキシ) フ

- フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (36) 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルチオ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (37) 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルアミノ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 5 (38) 3-[3-(4-(6-フェニルヘキシル) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (39) 3-[3-(4-(5-シクロヘキシルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 10 (40) 2-クロロ-5-[3-(4-(4-(4-メチルフェニル) ブチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (41) 2-クロロ-5-[3-(4-(4-(4-メトキシフェニル) ブチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (42) 2-カルボキシ-5-[3-(4-(4-(4-メトキシフェニル) ブチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 15 (43) 2-クロロ-5-[3-(2-メトキシ-4-(5-(ピリジン-4-イル) ペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (44) 2, 3-ジクロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 20 (45) 2-メトキシ-3-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (46) 2-ニトロ-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (47) 2-クロロ-3-[3-(4-(5-(チオフェン-2-イル) ペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 25 (48) 2-クロロ-5-[ (6-(5-フェニルペンチルオキシ) ナフタレン



- ー2-イル) カルボニルアミノ] 安息香酸、
- (49) 2-クロロ-5-[3-(4-(5-(4-メチルフェニル) ペンチル  
オキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (50) 2-クロロ-5-[2-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオ  
5 キシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (51) 2-クロロ-5-[3-(4-(4-フェニルブチルオキシ) フェニル)  
プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (52) 2-クロロ-5-[3-(4-(6-フェニルヘキシルオキシ) フェニ  
ル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- 10 (53) 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニ  
ル) -(2E)-プロペノイルアミノ] 安息香酸、
- (54) 2-アミノ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニ  
ル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (55) 2-アミノ-5-[3-(3-メトキシ-4-(5-フェニルペンチル  
15 オキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (56) 2-クロロ-5-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオ  
キシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、
- (57) 2-クロロ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニ  
ル) エチルアミノカルボニル] 安息香酸、
- 20 (58) 3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルア  
ミノカルボニル] 安息香酸、
- (59) 2-フルオロ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェ  
ニル) エチルアミノカルボニル] 安息香酸、
- (60) 5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルア  
25 ミノカルボニル] ピリジン-3-カルボン酸、
- (61) 2-ニトロ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニ

- ル) エチルアミノカルボニル] 安息香酸、
- (62) 3-カルボキシ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミノカルボニル] 安息香酸、
- (63) 6-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルア
- 5 ミノカルボニル] ピリジン-2-カルボン酸、
- (64) 4-クロロ-3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミノカルボニル] 安息香酸、
- (65) 4-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルア
- ミノカルボニル] ピリジン-2-カルボン酸、
- 10 (66) 2-カルボキシ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミノカルボニル] 安息香酸、
- (67) 2-アミノ-5-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミノカルボニル] 安息香酸、
- (68) 2-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 安息香酸、
- 15 (69) 2-クロロ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 安息香酸、
- (70) 3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミノスルホニル] 安息香酸、または
- 20 (71) 2-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチル]ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩である請求の範囲12記載の化合物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04520

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/166, 31/167, 31/192, 31/194, 31/196, 31/216, 31/343, 31/381, 31/402, 31/4184, 31/44, 31/4402, 31/4409, 31/5375, C07C235/38, 237/30, 237/32, 233/51, 235/66, 233/17, 229/62, 229/14, 323/63, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> A61K31/166, 31/167, 31/192, 31/194, 31/196, 31/216, 31/343, 31/381, 31/402, 31/4184, 31/44, 31/4402, 31/4409, 31/5375, C07C235/38, 237/30, 237/32, 233/51, 235/66, 233/17, 229/62, 229/14, 323/63, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	D. MEYER ZU HERINGDORF, et al., Stimulation of intracellular sphingosine-1-phosphate production by G-protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptors, Eur.J.Pharmacol., 2001, Mar., Vol.414, pages 145 to 154	1-14
A	K. SATO, et al., Differential roles of Edg-1, and Edg-5, sphingosine 1-phosphate receptors, in the signaling pathways in C6 glioma cells, Brain.Res. Mol.Brain.Res., 2000, Vol.85, pages 151 to 160	1-14
A	EP 791576 A (Bayer AG), 27 August, 1997 (27.08.97), & JP 9-169712 A & US 5872280 A	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 August, 2002 (13.08.02)		Date of mailing of the international search report 27 August, 2002 (27.08.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/04520

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2-218654 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 August, 1990 (31.08.90), (Family: none)	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04520

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 311/17, A61P1/00, 1/04, 1/16, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 13/12, 17/00, 17/02, 19/10, 27/02, 29/00, 31/04, 43/00, C07D213/30, 213/40, C07D213/79, 213/81, 213/82, 235/12, 265/30, 295/14, 307/89, 333/16

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 311/17, A61P1/00, 1/04, 1/16, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 13/12, 17/00, 17/02, 19/10, 27/02, 29/00, 31/04, 43/00, C07D213/30, 213/40, C07D213/79, 213/81, 213/82, 235/12, 265/30, 295/14, 307/89, 333/16

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/166, 31/167, 31/192, 31/194, 31/196, 31/216, 31/343, 31/381, 31/402, 31/4184, 31/44, 31/4402, 31/4409, 31/5375, C07C235/38, 237/30, 237/32, 233/51, 235/66, 233/17, 229/62, 229/14, 323/63, 311/17, A61P1/00, 1/04, 1/16, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 13/12, 17/00, 17/02, 19/10, 27/02, 29/00, 31/04, 43/00, C07D213/30, 213/40 (特別ページに続く)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/166, 31/167, 31/192, 31/194, 31/196, 31/216, 31/343, 31/381, 31/402, 31/4184, 31/44, 31/4402, 31/4409, 31/5375, C07C235/38, 237/30, 237/32, 233/51, 235/66, 233/17, 229/62, 229/14, 323/63, 311/17, A61P1/00, 1/04, 1/16, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 13/12, 17/00, 17/02, 19/10, 27/02, 29/00, 31/04, 43/00, C07D213/30, 213/40 (特別ページに続く)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	D. MEYER ZU HERINGDORF, et al. Stimulation of intracellular sphingosine-1-phosphate production by G-protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptors, Eur. J. Pharmacol., 2001, Mar, Vol. 414, p. 145-154	1-14
A	K. SATO, et al. Differential roles of Edg-1 and Edg-5, sphingosine 1-phosphate receptors, in the signaling pathways in C6 glioma cells, Brain. Res. Mol. Brain. Res., 2000, Vol. 85, p. 151-160	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.08.02

国際調査報告の発送日

27.08.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩



4C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 791576 A (BAYER AKTIENGESELL SCHAFT) 1997. 08. 27 & JP 9-169712 A & US 5872280 A	1-14
A	JP 2-218654 A (小野薬品工業株式会社) 1990. 08. 31 (ファミリーなし)	1-14

A. 発明の属する分野の分類の続き

C07D213/79, 213/81, 213/82, 235/12, 265/30, 295/14, 307/89, 333/16

B. 調査を行った分野の続き

C07D213/79, 213/81, 213/82, 235/12, 265/30, 295/14, 307/89, 333/16